HEXALOBINE UND ANNONIDINE —

ZWEI NEUE GRUPPEN UNPOLARER INDOLALKALOIDE UND WEITERE INHALTSSTOFFE AUS VIER WESTAFRIKANISCHEN ARZNEIPFLANZEN

Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
CHRISTIAN RENNER
aus Lörrach

1986 / 89

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538110_0008

HEXALOBINE UND ANNONIDINE —

ZWEI NEUE GRUPPEN UNPOLARER INDOLALKALOIDE UND WEITERE INHALTSSTOFFE AUS VIER WESTAFRIKANISCHEN ARZNEIPFLANZEN

Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
CHRISTIAN RENNER
aus Lörrach

Als Dissertation genehmigt von den

Naturwissenschaftlichen Fakultäten an der

Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 26. November 1986

Vorsitzender der
Promotionskommission : Professor Dr. G. Nollau

Erstberichterstatter : Professor Dr. H. Achenbach

Zweitberichterstatter : Professor Dr. H.J. Bestmann

Dem Leiter dieser Arbeit, meinem verehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. H. Achenbach

danke ich sehr herzlich für seine fördernde Unterstützung, seine stete Bereitschaft zur Diskussion sowie für zahlreiche Anregungen und wertvolle Ratschläge.

Herrn Dr. R. Waibel bin ich für die Aufnahme von Massenspektren und Hochfeld-Kernresonanzspektren zu Dank verpflichtet.

Bei allen Mitarbeitern des Instituts und besonders bei meinen Kollegen D. Franke, P. Bauereiß und A. Mühlenfeld bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit und zahlreiche weiterführende Diskussionen.

Frau N. Bäuerlein möchte ich für die gewissenhafte Ausführung praktischer Arbeiten danken.

Frau Dr. J. Frelek und besonders Herrn Professor Dr. G. Snatzke, Universität Bochum, danke ich für die Durchführung und Interpretation von CD-Messungen.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

H. ACHENBACH, C. RENNER und I. ADDAE-MENSAH,
Planta Med. 46, 89 (1982).

H. ACHENBACH, C. RENNER und I. ADDAE-MENSAH,
Heterocycles 22, 2501 (1984).

H. ACHENBACH und C. RENNER,
Heterocycles 23, 2075 (1985).

H. ACHENBACH, C. RENNER und D. FRANKE,
Sci. Pharm. 54, 137 (1986).

Für Rapunzel

INHALTSVERZEICHNIS

		Seit
1.	EINLEITUNG.....	1
1.1.	Ziele phytochemischer Untersuchungen.....	1
1.2.	Methodische Aspekte.....	3
1.2.1.	Isolierung reiner Verbindungen aus der Pflanze	3
1.2.2.	Methoden der Strukturermittlung.....	6
1.3.	Botanik und Chemotaxonomie der Annonaceen.....	10
1.4.	Ausgangspunkt und Ziele der Arbeit.....	14
2.	ALLGEMEINER TEIL.....	17
2.1.	Hexalobus crispiflorus und H. monopetalus.....	17
2.1.1.	Aufarbeitung des Pflanzenmaterials - Isolierung der unpolaren Alkaloide.....	19
2.1.2.	Strukturermittlung der isolierten Verbindungen	25
2.1.2.1.	3,6-Hexalobin A (= 3,6-Bis(3-methyl-2-butenyl)-indol, **26**).....	25
2.1.2.2.	3,5-Hexalobin A (= 3,5-Bis(3-methyl-2-butenyl)-indol, **29**).....	33
2.1.2.3.	3,5-Hexalobin C (= 3,5-Bis(3-methyl-2,3-epoxy-butyl)indol, **31**).....	36
2.1.2.4.	3,6-Hexalobin C (= 3,6-Bis(3-methyl-2,3-epoxy-butyl)indol, **33**).....	42
2.1.2.5.	3,6-Hexalobin B (= 6-(3-Methyl-2-butenyl)-3-(3-methyl-2,3-epoxybutyl)indol, **34**).....	43
2.1.2.6.	3,5-Hexalobin B (= 5-(3-Methyl-2-butenyl)-3-(3-methyl-2,3-epoxybutyl)indol, **35**).....	47
2.1.2.7.	3,5-Hexalobin D (= 3-(3-Methyl-2,3-epoxybutyl)-5-(3-methyl-1-oxo-2-butenyl)indol, **36**).....	49

2.1.2.8.	3,5-Hexalobin E (= 5-(3-Hydroxy-3-methyl-1-butenyl)-3-(3-methyl-2,3-epoxybutyl)indol, **41**)...	53
2.1.2.9.	2,3-Hexalobin E (= 2-(3-Hydroxy-3-methyl-1-butenyl)-3-(3-methyl-2,3-epoxybutyl)indol, **44**)...	58
2.1.2.10.	Hexalobine mit 1,2-Diol-Struktur.....	63
2.1.2.11.	Ein Hexalobin mit 1,3-Diol-Struktur.....	69
2.1.2.12.	Fettsäureester von Hexalobinen mit 1,3-Diol-Struktur.....	71
2.1.3.	Chemische Stabilität der Hexalobine.....	81
2.1.4.	Untersuchungen zur Reaktivität der Epoxidgruppen.....	84
2.1.5.	Untersuchungen zur Stereochemie.....	94
2.1.6.	Analyse des Fettsäuregehalts im Petrolether-extrakt.....	101
2.1.7.	Untersuchungen zur biologischen Aktivität.....	102
2.1.8.	Ergebnisse und Diskussion.....	104
2.1.8.1.	Vorkommen und Gehalt der besprochenen Verbindungen in Hexalobus crispiflorus und H. monopetalus.....	104
2.1.8.2.	Möglichkeiten der Artefaktbildung.....	108
2.1.8.3.	Biogenetische Aspekte.....	110
2.1.8.4.	Chemotaxonomische Aspekte.....	115
2.2.	Annonidium mannii.....	120
2.2.1.	Extraktion und Auftrennung - Isolierung von Reinsubstanzen.....	120
2.2.2.	Strukturermittlung der isolierten Verbindungen	121
2.2.2.1.	Polycarpol (**14**).....	121
2.2.2.2.	7-(3-Methyl-2-butenyl)indol (**111**).....	123

2.2.2.3. (E)-7-(3-Methyl-1,3-butadienyl)indol (**113**)..... 126

2.2.2.4. Annonidin A (= 3-[1-(7-Indolyl)-3-methyl-2-butenyl]-7-(3-methyl-2-butenyl)indol, **115**)... 129

2.2.2.5. Annonidin B (= 3-[1-(3-Indolyl)-3-methyl-2-butenyl]-7-(3-methyl-2-butenyl)indol, **117**)... 134

2.2.2.6. Annonidin C (= 3-[1,1-Dimethyl-3-(7-indolyl)-2-propenyl]-7-(3-methyl-2-butenyl)indol, **119**).. 136

2.2.2.7. Annonidin D (= 3-[1,1-Dimethyl-3-(6-indolyl)-2-propenyl]-7-(3-methyl-2-butenyl)indol, **124**).. 140

2.2.2.8. Annonidin E (= 3-[1,1-Dimethyl-3-(7-indolyl)-2-propenyl]-7-(3-methyl-2,3-epoxybutyl)-indol, **127**)..... 145

2.2.3. Untersuchungen zur biologischen Aktivität..... 147

2.2.4. Ergebnisse und Diskussion..... 148

2.2.4.1. Gehalt und Vorkommen der isolierten Verbindungen..... 148

2.2.4.2. Biogenetische Aspekte - Diskussion des Artefaktproblems..... 150

2.2.4.3. Chemotaxononische Bedeutung der Indolalkaloide aus Annonidium mannii, Hexalobus crispiflorus und H. monopetalus..... 155

2.2.4.4. Pharmakologische Aspekte..... 159

2.3. Tabernaemontana psorocarpa..... 160

2.3.1. Aufarbeitung des Pflanzenmaterials..... 161

2.3.2. Trennung der Extrakte - Isolierung von Reinsubstanzen..... 164

2.3.3. Strukturermittlung der isolierten Verbindungen 168

2.3.3.1. 1,2,14,15-Tetradehydroaspidospermidin (**146**).... 168

2.3.3.2. 14,15-Dehydro-12-methoxyvincamin (152)..... 174

2.3.3.3. 14,15-Dehydrovincanol (154)..... 176

2.3.3.4. 14,15-Dehydro-epivincanol (155)..... 180

2.3.3.5. O-Alkylderivate von 154 und 155..... 182

2.3.3.6. 16-Epi-isositsirikin (168)..... 188

2.3.3.7. Vallesiachotamin (170) und Isovallesiachotamin (171)..... 191

2.3.3.8. Tabernulosin (173) und 12-Demethoxytabernulosin (174)..... 194

2.3.3.9. 5,10,12-Trimethoxystrictamin (178)..... 195

2.3.3.10. Tubotaiwin (183)..... 206

2.3.3.11. 10-Methoxyakuammicin (184)..... 208

2.3.3.12. Apparicin (185)..... 209

2.3.3.13. Pleiocarpamin (187)..... 210

2.3.3.14. Ibogamin (188)..... 211

2.3.3.15. Coronaridin (143)..... 214

2.3.3.16. Voacangin (144)..... 215

2.3.3.17. Heyneanin (190)..... 216

2.3.3.18. Voacristin (192)..... 218

2.3.3.19. 3-Oxocoronaridin (193 = Coronaridinlactam)..... 219

2.3.3.20. Voacamin (194)..... 220

2.3.2.21. Monoterpen-Glycoside..... 221

2.3.2.21.1. Swerosid (195)..... 221

2.3.2.21.2. Loganinsäure (197)..... 225

2.3.4. Ergebnisse und Diskussion..... 229

2.3.4.1. Übersicht über die aus T. psorocarpa isolierten Verbindungen..... 229

2.3.4.2.	Unterschiede zwischen den drei Pflanzenchargen von *T. psorocarpa*	235
2.3.4.3.	Biogenetische Aspekte	239
2.3.4.4.	Chemotaxonomische Aspekte	244
3.	EXPERIMENTELLER TEIL	247
3.1.	Geräte und Methoden	247
3.2.	*Hexalobus crispiflorus*	251
3.2.1.	Pflanzenmaterial	251
3.2.2.	Herstellung der Extrakte	252
3.2.3.	Chromatographische Trennungen	252
3.2.4.	Beschreibung der isolierten Verbindungen	260
3.2.4.1.	3,6-Hexalobine	260
3.2.4.2.	3,5-Hexalobine	262
3.2.4.3.	2,3-Hexalobine	266
3.2.4.4.	Diole und Fettsäureester	267
3.2.5.	Chemische Umsetzungen - Beschreibung der Derivate	278
3.2.6.	Untersuchung des Fettsäuregehalts im Petrolätherextrakt	293
3.3.	*Hexalobus monopetalus*	294
3.3.1.	Pflanzenmaterial	294
3.3.2.	Herstellung des Petroletherextrakts	294
3.3.3.	Chromatographische Trennung des Petrolätherextrakts	294
3.3.4.	Beschreibung der isolierten Verbindungen	294
3.4.	*Annonidium mannii*	296
3.4.1.	Pflanzenmaterial	296

3.4.2.	Herstellung des Petroletherextrakts.....	296
3.4.3.	Chromatographische Trennung des Petrolether-extrakts.....	296
3.4.4.	Beschreibung der isolierten Verbindungen.....	296
3.5.	Tabernaemontana psorocarpa.....	307
3.5.1.	Pflanzenmaterial.....	307
3.5.2.	Herstellung der Extrakte.....	307
3.5.2.1.	Extrakte aus dem Pflanzenmaterial der Lieferung I.....	307
3.5.2.2.	Extrakte aus dem Pflanzenmaterial der Lieferung II.....	308
3.5.2.3.	Extrakte aus dem Pflanzenmaterial der Lieferung III.....	309
3.5.3.	Chromatographische Trennungen.....	310
3.5.4.	Beschreibung der isolierten Verbindungen.....	316
4.	ZUSAMMENFASSUNG.....	335
5.	LITERATURVERZEICHNIS.....	341

VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

abs.	absolut
Ac	Acetyl
Alox (b,n)	Aluminiumoxid (basisch bzw. neutral)
CD	Circulardichroismus
DC	Dünnschichtchromatogramm, Dünnschichtchromatographie
DCCC	Droplet-Counter-Current-Chromatographie
DCI	Direkte chemische Ionisation
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI	Elektronenstoß-Ionisation
GC	Gaschromatogramm, Gaschromatographie
HPLC	Hochdruckflüssigchromatographie
Int.	Intensität
IR	Infrarot, Infrarotspektrum
Konfig.	Konfiguration
Me	Methyl
ME	Masseneinheit
MS	Massenspektrum (ohne nähere Bezeichnung immer EI-MS)
Ph	Phenyl
rel.	relativ
Schmp.	Schmelzpunkt
SC	Säulenchromatographie
T_D	Durchbruchstemperatur (GC)
t_R	Retentionszeit (HPLC)
UV	Ultraviolett, Ultraviolettspektrum

1. EINLEITUNG

1.1. Ziele phytochemischer Untersuchungen

Die enorme Entwicklung der Isolierungs- bzw. Separierungsmethoden und vor allem der spektroskopischen Techniken zur Strukturaufklärung hat in den letzten Jahrzehnten zur Auffindung einer sehr großen Anzahl neuer Naturstoffe aus Pflanzen, Tieren, Pilzen und Mikroorganismen geführt.

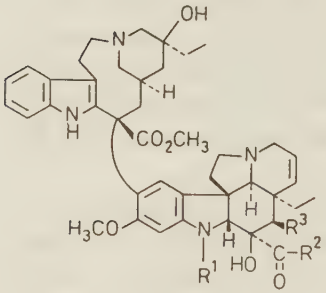
Eine wesentliche Zielsetzung des Naturstoffchemikers besteht dabei in der Suche nach neuen Verbindungen mit biologischer Aktivität, die sich gegebenenfalls therapeutisch nutzen lassen oder aber als neue Leitstrukturen für die Arzneimittel-Entwicklung dienen können [1]. Die Möglichkeiten für ein systematisches Screening aller neuen Naturstoffe sind allerdings mangels einfacher Testsysteme zur Erfassung biologischer Aktivitäten gegenwärtig (noch) sehr begrenzt [2].

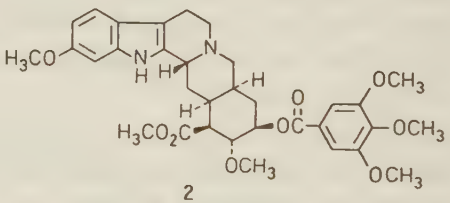
Deshalb kann als Basis einer gezielteren Suche nach potentiell vorhandenen Wirkstoffen volksmedizinisches Wissen herangezogen werden, das wertvolle Hinweise auf Quellen für biologisch aktive Naturstoffe vor allem aus höheren Pflanzen liefert [3,4]. Gegenüber der Untersuchung statistisch ausgewählter Pflanzen wird durch dieses Vorgehen die Wahrscheinlichkeit biologisch aktive Substanzen aufzufinden deutlich erhöht [3,5].
Allerdings ergibt sich häufig keine Übereinstimmung zwischen der "traditionellen" Anwendung einer Pflanze und dem pharmakologischen Wirkprofil der aus ihr isolierten Substanzen [6]. So wurde beispielsweise die antileukämische Aktivität des Bisindolalkaloids Vinblastin (1) entdeckt, als man die Apocynacee Catharanthus roseus wegen ihrer volkmedizinischen Verwendung als antidiabetische Droge untersuchte [7].

Besonderes Interesse gilt seit langem der pharmakologischen Aktivität alkaloidhaltiger Pflanzen, die von der Menschheit seit Urzeiten für medizinische und andere Zwecke (z.B. Pfeilgifte, sog.

"Gottesurteile") genutzt werden.
Historisch gesehen entwickelten sich aus den ersten Versuchen, Wirkstoffe in reiner Form aus Pflanzen zu isolieren, die Anfänge der Alkaloidchemie, die sich somit von Beginn an mit biologisch stark wirksamen und therapeutisch nutzbaren Verbindungen (z.B. Morphin, Chinin, Strychnin) befaßte.

Aber auch erst in jüngerer Zeit aufgefundene pflanzliche Alkaloide werden heute medizinisch verwendet. Als Beispiele seien das als Antihypertonikum bedeutsame Rauwolfia-Alkaloid Reserpin (2) [8] und das durchblutungsfördernde Vincamin (3) [9] genannt.



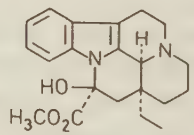


2

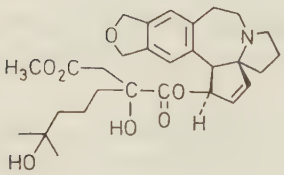
1 : $R^1 = CH_3$, $R^2 = OCH_3$, $R^3 = OAc$

4 : $R^1 = CHO$, $R^2 = OCH_3$, $R^3 = OAc$

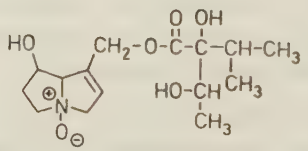
5 : $R^1 = CH_3$, $R^2 = NH_2$, $R^3 = H$



3



6



7

Außer dem bereits erwähnten Vinblastin (**1**) werden auch Vincristin (**4**), das ebenfalls in C. roseus vorkommt [7], und das aus **1** partialsynthetisch hergestellte Vindesin (**5**) [10] als Tumor-Therapeutika eingesetzt.
Weitere zytostatisch wirksame, pflanzliche Alkaloide wie z.B. Homoharringtonin (**5**) und Indicin-N-oxid (**6**) befinden sich im Stadium der präklinischen- oder klinischen Erprobung [11].

Neben der Suche nach pharmakologisch wirksamen Substanzen orientiert sich die Erforschung pflanzlicher Inhaltsstoffe auch an chemotaxonomischen Fragestellungen [12]. Das Interesse der Pflanzentaxonomie ist dabei hauptsächlich auf die Produkte des Sekundärstoffwechsels gerichtet [13], deren Verbreitung mit der systematischen Gliederung aufgrund morphologischer Merkmale in recht unterschiedlichem Ausmaß korrelierbar ist.

Dem Phytochemiker kommt hier die Aufgabe zu, durch möglichst vollständige Erfassung der in einer Gattung bzw. Pflanzenfamilie vorkommenden Inhaltsstoffe eine Basis für chemotaxonomisch verwertbare Schlußfolgerungen zu schaffen [12].

1.2. Methodische Aspekte

Die Aufgabe des Pflanzenanalytikers teilt sich aus methodischer Sicht in zwei Arbeitgebiete: Einerseits die Isolierung von Reinsubstanzen aus dem Pflanzenmaterial und andererseits die Strukturermittlung der isolierten Verbindungen.
Im folgenden soll auf einige spezielle Methoden eingegangen werden, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit von Bedeutung waren.

1.2.1. Isolierung reiner Verbindungen aus der Pflanze

Der erste Schritt der Isolierung besteht in der Abtrennung der niedermolekularen Bestandteile aus der polymeren Matrix (Zellulo-

se, Lignin, Proteine) des Pflanzenmaterials mittels Extraktion. Durch Verwendung von Methanol kann hierbei eine weitgehende Extraktion aller in Frage kommenden Substanzklassen erreicht werden.
Eine sukzessive Extraktion des Pflanzenmaterials mit verschiedenen Lösungsmitteln steigender Polarität bietet sich an, falls die Untersuchung schwerpunktmäßig auf Substanzen in einem bestimmten Polaritätsbereich ausgerichtet ist. Gegenüber einer Verteilung des Methanolextrakts zwischen Wasser und verschiedenen organischen Lösungsmitteln erweist sich dieses Vorgehen besonders dann als vorteilhaft, wenn die interessierenden Substanzen nur in relativ geringer Menge vorliegen, oder im Zuge der Extraktion mit Methanol bzw. bei einer nachgeschalteten Verteilung bereits Artefaktbildung in Betracht gezogen werden muß.

Sehr häufig wird bei Untersuchungen, die auf die Isolierung von Alkaloiden zielen, eine Alkali- oder Säurebehandlung des Pflanzenmaterials oder des Methanolextrakts vorgenommen [14,15]. Obwohl dadurch eine Anreicherung basischer Inhaltsstoffe zu erzielen ist, besteht als schwerwiegender Nachteil die Gefahr der Zerstörung oder chemischen Veränderung labiler (z.B. säurelabiler) Bestandteile des Extrakts.

Da es sich bei Pflanzenextrakten um ausgesprochen komplexe Substanzgemische handelt, aus welchen nur in Ausnahmefällen Reinsubstanzen unmittelbar kristallisierbar sind, kann die Isolierung einheitlicher Verbindungen in der Regel erst durch eine Folge chromatographischer Trennungen erreicht werden. Das wichtigste Verfahren ist dabei die Säulenchromatographie an verschiedenen Adsorbentien (z.B. Aluminiumoxid, Kieselgel) und Gelen (z.B. SEPHADEX® LH-20, FRACTOGEL® PVA-500).

Höhere Trennleistungen lassen sich mit der Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC) erzielen. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Verwendung chemisch modizifizierter Kieselgele als Adsorbentien, die u.a. auch Trennungen unter "reversed phase"- Bedingungen ermöglichen.

Die Gaschromatographie als Methode höchster Trennleistung setzt die Flüchtigkeit und Temperaturstabilität der zu trennenden Verbindungen voraus. Dieser Bedingung genügt der überwiegende Teil der Pflanzeninhaltsstoffe nicht, was neben dem geringen Substanzdurchsatz die Anwendbarkeit der GC als (präparatives) Trennverfahren erheblich begrenzt.

Eine relativ neue, besonders zur schonenden Trennung polarer Extrakte oder Verbindungen geeignete Methode ist die Tropfen-Gegenstrom-Chromatographie (DCCC = droplet counter-current chromatography) [16,17]. Es handelt sich dabei um eine Flüssig-flüssig-Trennmethode, die auf der Verteilung der Probe zwischen einem Strom von Tropfen (= mobile Phase) und einer mit stationärer (flüssiger) Phase gefüllten Säule beruht.
Kommerziell angebotene DCCC-Apparaturen bestehen aus einem System von etwa 300 senkrecht angeordneten, miteinander durch Kapillarschläuche verbundenen Glassäulen, die zunächst mit stationärer Phase gefüllt werden, bevor die gelöste Probe mit der mobilen Phase durch die Säulen gepumpt wird [17]. Die Bewegungen der (entweder aufsteigenden oder absinkenden) Tropfen ermöglichen eine wirksame Verteilung der Probe zwischen den beiden Phasen. Die Trennung der Substanzen erfolgt dabei aufgrund ihrer unterschiedlichen Verteilungskoeffizienten; insofern liegt eine Variante der CRAIG-Verteilung [18] vor.
Der besondere Vorteil dieses Verfahrens besteht darin, daß aufgrund der Abwesenheit einer festen stationären Phase irreversible Adsorptionen oder Zersetzungen an der Phase nicht eintreten können. Weiterhin lassen sich auch rohe Pflanzenextrakte (in relativ großer Menge) auftrennen, da eine quantitative Rückgewinnung der Probe möglich ist und nicht auf das Problem der Säulenverschmutzung geachtet werden muß. Die Anwendbarkeit der Methode ist allerdings auf tropfenbildende Lösungsmittelgemische beschränkt, die in den meisten Fällen Wasser als eine der Komponenten enthalten. Damit eignet sich die DCC-Chromatographie besonders für die Trennung relativ polarer Verbindungen (z.B. Glykoside) [17].

1.2.2. Methoden der Strukturermittlung

Die Entwicklung spektroskopischer Techniken zur Strukturaufklärung hat dazu geführt, daß die traditionellen Methoden wie chemischer Abbau und Derivatisierung weitgehend in den Hintergrund getreten sind. Der Hauptvorteil einer spektroskopischen Strukturermittlung besteht neben dem Zeitgewinn in dem erheblich verringerten Substanzbedarf, wodurch auch die Strukturanalyse ausgesprochener Nebenkomponenten ermöglicht wird.
Überragende Bedeutung haben aufgrund der Entwicklungen der letzten 20 Jahre die Kernresonanzspektroskopie (NMR), die Massenspektrometrie (MS) und die Röntgenstrukturanalyse erlangt.

Kernresonanzspektroskopie

Die Einführung der Puls-Fourier-Transform-Spektroskopie und die mittlerweile durch Umstellung auf Kryomagnete verfügbaren hohen Magnetfelder haben die führende Stellung der NMR-Spektroskopie als wichtigste spektroskopische Methode ausgebaut [19]. Die Aufnahme eines ^{1}H-NMR-Spektrums ist heute bereits mit weit weniger als 1 mg Substanz möglich und ^{1}H-Breitband-entkoppelte ^{13}C-NMR-Spektren können in günstigen Fällen bereits mit Probemengen von 1-2 mg erhalten werden. Dadurch wurde die ^{13}C-NMR-Spektroskopie auch bei der Strukturbestimmung von Naturstoffen zu einer Routinemethode. Von besonderer Wichtigkeit für die Strukturanalytik sind dabei diverse Doppelresonanz-Methoden und neuartige Puls-Techniken [20].
Die in dieser Arbeit verwendeten Methoden sollen kurz erläutert werden:

Im Routinefall wird ein ^{13}C-NMR-Spektrum unter Anwendung der ^{1}H-Breitband-Entkopplung [21] aufgenommen: Durch ein moduliertes Hochfrequenzsignal werden sämtliche Protonen entkoppelt, wodurch die Resonanzen der einzelnen C-Atome jeweils als Singulett erscheinen. Der verhältnismäßig geringe Substanzbedarf (s. oben)

resultiert dabei aus einer Erhöhung der Signalintensität durch die bei der Entkopplung auftretenden Kern-Overhauser-Effekte (NOE) [20].

Demgegenüber erhält man diese Intensitätserhöhung bei Aufnahme eines ^{1}H-gekoppelten ^{13}C-NMR-Spektrums, das sämtliche ^{13}C-^{1}H-Kopplungen wiedergibt, normalerweise nicht. Da zusätzlich durch die Aufspaltung der Signale in Multipletts ein erheblicher Intensitätsverlust für das Einzelsignal auftritt, werden bei diesen Messungen zur Erzielung eines ausreichenden Signal-Rausch-Verhältnisses erheblich größere Probemengen benötigt. Durch Anwendung der sogenannten Gated-Entkopplung [22-24] können entsprechende Spektren unter weitgehender Wirksamkeit des NOE aufgenommen werden. Das Verfahren besteht darin, daß der Breitbandentkoppler zwar in der Wartezeit zwischen zwei Pulsen, jedoch nicht während der Spektrenaquisition eingeschaltet wird; der durch die Breitband-Entkopplung erzeugte NOE-Effekt wirkt noch während der Aquisitionsphase nach.

Statt der zeitaufwendigen Gated-Entkopplung kann man das ^{13}C-NMR-Spektrum auch unter ^{1}H-Off-Resonance-Entkopplung (SFORD) [21] aufnehmen. Man beobachtet dabei Linienmultipletts, deren ^{13}C,^{1}H-Kopplungen über eine Bindung etwa um den Faktor 10 verringert sind. Da zudem geminale und vicinale ^{13}C-^{1}H-Kopplungen meist eliminiert werden, treten die Resonanzen als einfache, häufig nicht mehr überlappende Multipletts auf. Aus der Multiplizität der Signale (Singulett, Dublett, Triplett oder Quartett) geht dann hervor, ob ein quartäres C-Atom, eine CH-, CH_2- oder CH_3-Gruppe vorliegt, was für Zuordnungzwecke von Bedeutung ist. Man verwendet bei der Aufnahme des Spektrums eine ^{1}H-Entkopplerfrequenz, die außerhalb des Protonenresonanzbereichs liegt, und strahlt ohne Breitbandmodulation mit hoher Signalstärke ein.

Allerdings sind auch Off-Resonance-Spektren besonders bei Signalanhäufungen oft schwer zu interpretieren. Zur Identifizierung der Signale quartärer C-Atome kann deshalb noch wesentlich weiter vom Protonenresonanzbereich und mit geringerer Leistung, je-

doch breitbandmoduliert, eingestrahlt werden. Bei diesem als ^{1}H-Noise-Off-Resonance-Entkopplung (NORD) [21] bezeichneten Verfahren genügt die geringe Entkopplerleistung um die Fernkopplungen der quartären C-Atome aufzuheben. Sie erscheinen deshalb als scharfe Siguletts, während primäre und tertiäre Kohlenstoffatome stark, sekundäre C-Atome teilweise verbreiterte Signale liefern [20].

Durch genaue Einstellung der Entkopplerfrequenz kann man eine selektive ^{1}H-Entkopplung [20] einzelner Protonen erreichen und damit ^{13}C-und Protonen-Signale miteinander korrelieren. Bei geringerer Entkopplerleistung werden nur Fernkopplungen aufgehoben, wodurch beispielsweise Multipletts vereinfacht werden können. Allerdings geht auch hierbei der NOE-Effekt verloren, falls die selektive Entkopplung nicht mit der Gated-Entkopplung kombiniert wird. Besteht diese Möglichkeit aus gerätetechnischen Gründen nicht, ist die für diese Messungen erforderliche Substanzmenge verhältnismäßig hoch.

Wesentlich eleganter als durch selektive ^{1}H-Entkopplung lassen sich Protonen- und ^{13}C-Signale durch zweidimensionale ^{13}C-NMR-Spektroskopie [25] korrelieren. So ermöglicht ein 1J-^{13}C,^{1}H-Korrelationsspektrum [26-28] eine eindeutige wechselseitige Zuordnung von ^{13}C- und ^{1}H-Signalen und entspricht damit einer kompletten Serie selektiver Entkopplungsexperimente.

Auf theoretische und meßtechnische Details dieser auf neuartigen Puls-Techniken [28] basierenden Methode soll hier nicht näher eingegangen werden. Sie erfordert jedoch einen hohen Datenverarbeitungsaufwand und die Vorbedingung, daß die Spin,Spin-Kopplungen der Protonen untereinander weitgehend erster Ordnung sind. Deshalb ist die praktische Anwendung auf Hochfeldspektrometer mit genügend großen externen Datenträgern beschränkt [20].

Massenspektrometrie

Durch die Massenspektrometrie kann mit kleinsten Substanzmengen (< 0.001 mg) die relative Molekülmasse und auch die Elementarzusammensetzung einer Verbindung bestimmt werden. Außerdem sind anhand des Fragmentierungsverhaltens Aussagen über die Struktur der Verbindung möglich.

Der Fortschritt der Massenspektrometrie in den letzten Jahren ist vor allem gekennzeichnet durch die Entwicklung neuer Ionisierungsverfahren, die es erlauben, auch von schwer flüchtigen Substanzen Massenspektren zu erhalten. Bei Verbindungen mit geringer Stabilität des Molekülions kann man die primäre Ionisation durch Ion/Molekül-Reaktion bewirken: Gegenüber der Elektronenstoß-induzierten Ionisation (EI) besteht der Vorteil dieser chemischen Ionisation (CI) durch ein Reaktand-Gas (z.B. Isobutan oder Ammoniak) darin, daß wesentlich weniger Überschußenergie auf das Molekül übertragen wird [29]. Dadurch erhält man Molekülionen bzw. Molekülanlagerungsionen (= Quasimolekülionen) mit deutlich verringerter Fragmentierungstendenz d.h. erhöhter Intensität.
Für schwerflüchtige Verbindungen bieten sich die Verfahren der direkten chemischen Ionisation (DCI) [30] oder der Felddesorption (FD) [31] an. Bei beiden Methoden werden die Substanzen vor der Ionisation nicht verdampft; die Desorption ereignet sich vielmehr im Zusammenhang mit dem Ionisationsprozeß. Im Fall der Felddesorption erfolgt die Ionisation unter dem Einfluß eines hohen elektrischen Feldes. Dieses Verfahren eignet sich besonders gut zur Bestimmung der rel. Molekülmasse polarer Verbindungen.

Weitere Methoden

Kernresonanzspektroskopie und Massenspektrometrie werden auch heute noch durch die Informationen aus UV- und IR-Spektroskopie in wertvoller Weise ergänzt.

Außer der Röntgenstrukturanalyse, die mit einem verhältnismäßig hohem Zeitaufwand und Problemen bei der Kristallerzeugung [32] verbunden ist, stehen zur Festlegung absoluter Konfigurationen die chiroptischen Methoden zur Verfügung [33,34]. Dabei liegt der Vorteil des Circulardichroismus (CD) gegenüber der optischen Rotationsdipersion (ORD) in einer einfacheren Analysierbarkeit der Spektren. Die Interpretation der CD-Kurven bezieht sich überwiegend auf empirische Regeln oder direkten Vergleich mit analogen Verbindungen bekannter absoluter Konfiguration [34].

1.3. Botanik und Chemotaxonomie der Annonaceen

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Pflanzen Hexalobus crispiflorus A. RICH., Hexalobus monopetalus ENGL.& DIELS und Annonidium mannii ENGL.& DIELS gehören zur Familie der Annonaceen. Die vierte bearbeitete Pflanze Tabernaemontana psorocarpa (PIERRE ex STAPF) PICHON stammt dagegen aus der Familie der Apocynaceen.

Gemeinsames Merkmal der untersuchten Pflanzen ist ihr Vorkommen im tropischen Westafrika und ihr Gehalt an Alkaloiden.
Aus botanischer und chemotaxonomischer Sicht bestehen allerdings keine Gemeinsamkeiten oder Verwandtschaftsbeziehungen zwischen den beiden Pflanzenfamilien.

Da sich der erste Teil dieser Arbeit mit den Untersuchungen an den genannten Annonaceen befaßt, soll hier zunächst die Botanik und Chemotaxonomie dieser Pflanzenfamilie behandelt werden, während auf die Apocynaceen an anderer Stelle eingegangen wird (s. S. 160).

Die Annonaceen sind eine große Familie vorwiegend tropischer Bäume und Sträucher, von denen einige wegen ihrer Früchte (hauptsächlich Annona-Arten) und wegen ihrer aromatischen Öle (z.B.

Cananga odorata) kultiviert werden [35].

Die Familie umfaßt rund 120 Gattungen mit etwa 2000 Arten, die in den tropischen und subtropischen Regionen der Alten und der Neuen Welt verbreitet sind [35]. In Afrika und Madagaskar sind etwa 40 Genera mit rund 450 Arten beheimatet [36].

Aus der Sicht der Pflanzensystematik ist die Familie gut gegen andere abgegrenzt, eine Unterteilung in "natürliche" Gattungsgruppen fällt dagegen schwer [35]. Zwei afrikanische Gattungen, Monodora und Isolona, können aufgrund morphologischer Merkmale als Unterfamilie Monodoroideae abgetrennt werden. Alle anderen Gattungen bilden die zweite Unterfamilie Annonoideae, deren Gliederung in verschiedene Tribus und Subtribus umstritten ist [37,38].

Zu den größeren Gattungen gehören die pantropische Gattung Xylopia (etwa 150 Spezies), die altweltlichen Gattungen Uvaria und Polyalthia (jeweils über 100 Arten), die amerikanische Gattung Annona (etwa 120 Arten, davon zehn Arten in Afrika [39]) und Monanthotaxis (56 Arten in Afrika und Madagaskar) [35].

Die Annonaceen rechnet man zur Gruppe der primitiven Blütenpflanzenfamilien; sie sind mit den Magnoliaceen, Winteraceen, Myristicaceen und Lauraceen phylogenetisch verwandt [35].

Verglichen mit anderen Pflanzenfamilien wie z.B. den Apocynaceen sind die Annonaceen chemotaxonomisch nicht sehr intensiv bearbeitet [40]. Von PANICHPOL und WATERMAN [41] wurden sie 1978 als eine der - an ihrer Größe gemessen - chemisch am wenigsten untersuchten Pflanzenfamilien bezeichnet. Diese Ansicht bestätigt ein vor kurzem erschienener Übersichtsartikel von LEBOEUF et al. [38] mit der Feststellung, daß bisher von den 120 Gattungen nur etwa ein Drittel und von den über 2000 Arten lediglich rund 150 Spezies untersucht sind.
Jeder Versuch, anhand der vorliegenden Befunde allgemeingültige chemotaxonomische Schlußfolgerungen zu ziehen, erscheint deshalb zur Zeit (noch) nicht gerechtfertigt [38].

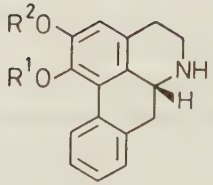
Die Mehrzahl der Untersuchungen an Annonaceen befaßt sich mit Alkaloiden, die in dieser Familie offensichtlich sehr weit verbreitet auftreten [39].

Es handelt sich dabei fast ausschließlich um Verbindungen, die biogenetisch aus Benzylisochinolinen hervorgehen [38]. Die drei wichtigsten Alkaloid-Gruppen sind:

1. Aporphine; wie z.B. Anonain (**8**) [42] und Asimilobin (**9**) [43]; dieser Verbindungstyp bildet mit über 50 Vertretern die größte bekannte Alkaloidgruppe bei den Annonaceen [38].

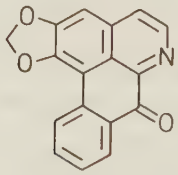
2. Oxoaporphine; wie z.B. Liriodenin (**10**) [44], das in Annonaceen sehr häufig nachgewiesen wurde [38].

3. Benzyltetrahydroisochinoline, die fast ausschließlich in Annona- und Xylopia-Spezies aufgefunden wurden [38]; Reticulin (**11**) [45] ist das verbreitetste Alkaloid dieses Typs.

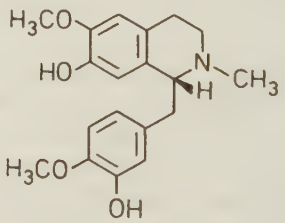


8: R^1-R^2= $-CH_2-$

9: R^1= CH_3, R^2= H



10



11

Weiterhin wurden Bisbenzyltetrahydroisochinoline, Tetrahydroprotoberberine und Aminoethylphenanthren-Derivate häufiger aus Annonaceen isoliert [38].

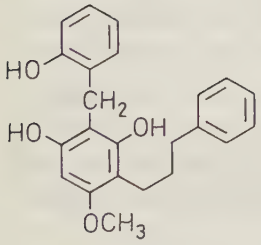
Alkaloide, die sich strukturell nicht von Benzylisochinolin-Vorläufern ableiten lassen, wurden bisher ausgesprochen selten beobachtet: Es handelt sich dabei überwiegend um verschiedene Typen einfacher Indolalkaloide, auf die wir an späterer Stelle ausführlich eingehen werden (s. S. 116).

Bei den nicht-alkaloidalen Inhaltsstoffen finden sich aus chemotaxonomischer Sicht interessante Vertreter aus den folgenden Substanzklassen:

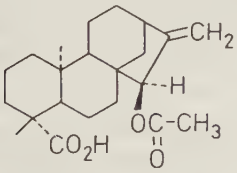
1. Flavonoide; vor allem C-benzylierte Verbindungen (wie z.B. Uvaretin (**12**) [46]), die bisher ausschließlich in der Gattung Uvaria entdeckt wurden [38].

2. Diterpene; insbesonders Kauranderivate, wie z.B. Xylopinsäure (**13**) [47]. Verbindungen dieses Typs wurden aus Xylopia aethiopica und mehreren Annona-Arten isoliert [38].

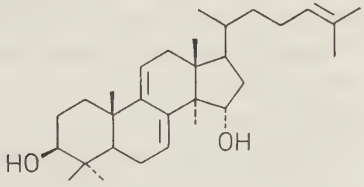
3. Triterpene; hier speziell Polycarpol (**14**) [48], das bisher in verschiedenen Gattungen der Annonaceen aufgefunden wurde und in diesen teilweise in hohen Konzentrationen vorkommt [38].



12



13



14

1.4. Ausgangspunkt und Ziele der Arbeit

In Fortsetzung der in unserem Arbeitskreis durchgeführten Untersuchungen an westafrikanischen Arzneipflanzen [49-58], befaßt sich die vorliegende Arbeit mit phytochemischen Analysen folgender in Ghana beheimateter Pflanzen:

Hexalobus crispiflorus (Annonaceae)

Hexalobus monopetalus (Annonaceae)

Annonidium mannii (Annonaceae)

Tabernaemontana psorocarpa (Apocynaceae)

Hexalobus crispiflorus war bereits Gegenstand einer früheren, eigenen Untersuchung [54], die auf die Isolierung und Strukturaufklärung der von dieser Pflanze produzierten Aporphin-Alkaloide gerichtet war.

Mit 3-Hydroxy-7,8-dehydronuciferin (**15**, Formel s. S. 17) wurde dabei (u.a.) ein neues, verhältnismäßig unpolares Alkaloid aufgefunden [55], das unseres Wissens die erste aus einer Annonacee isolierte Verbindung mit Dehydroaporphin-Struktur darstellt.

Dieser Befund veranlaßte uns zu einer gezielten Suche nach weiteren unpolaren Alkaloiden in H. crispiflorus, die überraschenderweise nicht zu mit **15** strukturell verwandten Verbindungen, sondern zu einer völlig anderen Klasse neuartiger Alkaloide führte.

Da dieser Alkaloidtyp biologisch aktiv ist und auch aus chemotaxonomischer Sicht ausgesprochen interessant erscheint, sollten mit Hexalobus monopetalus und Annonidium mannii zwei weitere Annonaceen auf ihren Gehalt an derartigen unpolaren Alkaloiden untersucht werden.
Dadurch war einerseits zu überprüfen, in welchem Umfang die in H. crispiflorus aufgefundenen unpolaren Alkaloide für diese Gattung typisch sind. Andererseits sollten mit der Untersuchung

einer weniger nah verwandten Spezies erste Anhaltspunkte zu der Frage erhalten werden, ob diese oder ähnliche Verbindungen auch in weiteren Gattungen der Annonaceen auftreten.

Ein weiteres Forschungsgebiet unseres Arbeitskreises stellen Untersuchungen an Apocynaceen aus der Gattung Tabernaemontana dar [59-62]. Mit Tabernaemontana psorocarpa sollte nach T. glandulosa [63] eine zweite afrikanische Spezies aus diesem Genus einer eingehenden Alkaloidanalyse unterzogen werden.

Außer der Bestimmung der basischen Hauptinhaltsstoffe bestand die Aufgabe in einer möglichst weitgehenden Erfassung von Nebenalkaloiden. Dieses Ziel wurde angestrebt, da eine genaue Kenntnis des Alkaloidmusters nicht nur Rückschlüsse auf die biosynthetische Leistungsfähigkeit der Pflanze erlaubt, sondern gegebenenfalls auch biogenetische Zusammenhänge verdeutlicht. Die botanische Einordnung läßt sich dann anhand dieser chemotaxonomischen Kriterien überprüfen.
Weiterhin können derartige Analysen auch zur Entdeckung neuer und möglicherweise pharmakologisch interessanter Alkaloidstrukturen führen.

Abb. 1. Hexalobus crispiflorus A. RICH. [64]

2. ALLGEMEINER TEIL

2.1. Hexalobus crispiflorus und Hexalobus monopetalus

Bei den Annonaceen Hexalobus crispiflorus A. RICH. (Abb. 1) und Hexalobus monopetalus ENGL.& DIELS handelt es sich um in der Savanne oder im angrenzenden Busch wachsende hohe Bäume, die im tropischen Afrika beheimatet sind [39,64].

Rinde und Holz dieser Bäume werden für verschiedene handwerkliche Zwecke genutzt, ihre Früchte sind zum Verzehr geeignet [64]. Weiterhin ist bekannt, daß die Rinde von Hexalobus crispiflorus von den Eingeborenen in Sierra Leone zusammen mit Cola gekaut und in Äquatorial-Afrika volksmedizinisch verwendet wird [65].

Hexalobus monopetalus (Rinde) soll in Guinea gegen Erkältungen und andere Beschwerden im Bereich der Atemwege, sowie bei Durchfallerkrankungen eingesetzt werden [64].

Bisher ist die Gattung Hexalobus, der gegenwärtig fünf Vertreter zugeordnet werden [38,39], nur wenig untersucht.
DE ROCHEBRUNE [66] berichtete 1897 über den allgemeinen Nachweis von Alkaloiden in verschiedenen Annonaceen, darunter auch Hexalobus-Arten.
Als Bestandteil eines aus Hexalobus crispiflorus gewonnenen Öls soll Methylsalicylat aufgefunden worden sein [67].

Im Rahmen eines phytochemischen Screenings untersuchten ODEBIYI und SOFOWORA [68] Pflanzen, die in der Volksmedizin Nigerias verwendet werden, auf ihren Gehalt an sekundären Inhaltsstoffen. Dabei erwiesen sich die Blätter, das Stammholz und die Wurzeln von Hexalobus crispiflorus als alkaloidhaltig.

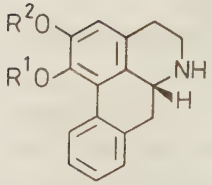
Dieser Befund konnte von uns bereits in einer früheren Arbeit bestätigt und präzisiert werden [54]. Die dabei aus der Stamm- und Wurzelrinde isolierten Verbindungen sind in Tab. 1 aufgeführt.

Es wurden zehn Alkaloide mit Aporphinstruktur, sowie zwei Pyrrolidinalkaloide - teilweise als neue Naturstoffe - aufgefunden.

Tab. 1. Alkaloide aus der Stamm- und Wurzelrinde von Hexalobus crispiflorus [56].

Typ	Verbindung	Nr.	Typ	Verbindung	Nr.
I	Anonain	8	III	Liriodenin	10
I	Asimilobin	9	IV	N-Formylanonain	19
I	Nornuciferin	16	IV	N-Carbamoylanonain	20
I	Norstephalagin	17	IV	N-Carbamoylasimilobin	21
I	3-Hydroxynornuciferin	18	V	Sqamolon	22
II	3-Hydroxydehydronuciferin	15	V	1-Carbamoyl-2-methoxypyrrolidin	23

I

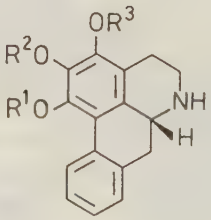


8: R^1-R^2= $-CH_2-$

9: R^1= CH_3, R^2= H

16: R^1=R^2= CH_3

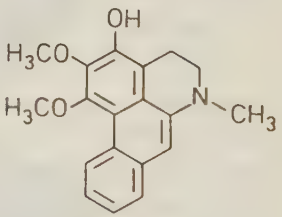
I



17: R^1-R^2= $-CH_2-$, R^3= CH_3

18: R^1=R^2= CH_3, R^3=H

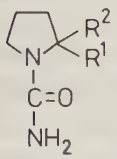
II



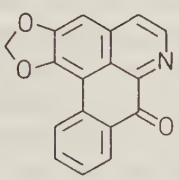
15

Tab. 1. Fortsetzung

V

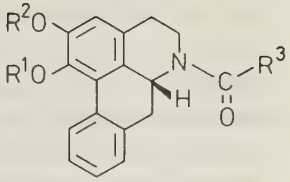


III



10

IV



22: $R^1, R^2 = =O$

23: $R^1 = H$, $R^2 = OCH_3$

19: $R^1\text{-}R^2 = -CH_3-$, $R^3 = H$

20: $R^1\text{-}R^2 = -CH_2-$, $R^3 = NH_2$

21: $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = NH_2$

2.1.1. Aufarbeitung des Pflanzenmaterials - Isolierung der unpolaren Alkaloide

Wie bereits erwähnt (s. S. 14), war die vorliegende Untersuchung an H. crispiflorus und H. monopetalus auf die Isolierung unpolarer Alkaloide aus der Rinde der beiden Pflanzen ausgerichtet.

Bei der Aufarbeitung des Pflanzenmaterials haben wir allerdings keine der sogenannten "klassischen" Methoden zur Alkaloidgewinnung [14] angewandt. Dabei wird häufig das Pflanzenmaterial zunächst mit einem verhältnismäßig polaren Lösungsmittel (z.B. Methanol) extrahiert. Die im Extrakt enthaltenen Alkaloide überführt man dann durch Säurezusatz in wasserlösliche Salze und trennt die nichtbasischen Inhaltsstoffe durch Extraktion mit lipophilen Lösungsmitteln ab. Nach Freisetzung der Alkaloide durch Basenzugabe lassen sich diese aus der wäßrigen Lösung extrahieren.
Die dadurch erfolgende Anreicherung der basischen Inhaltsstoffe ist besonders vorteilhaft bei geringen Alkaloidkonzentrationen

im Pflanzenmaterial bzw. im Methanolextrakt. Aus diesem Grund war zur Isolierung der Aporphinalkaloide aus H. crispiflorus ein "basischer Chloroformauszug" hergestellt worden [54,56].

Zwei prinzipielle Nachteile dieses Verfahrens sind dafür verantwortlich, daß die in dieser Arbeit beschriebenen Alkaloide dabei nicht erfaßt werden konnten: Schwach basische und gleichzeitig relativ unpolare Alkaloide lassen sich mit lipophilen Lösungsmitteln auch aus der sauren Lösung extrahieren. Sie befinden sich dann in einem anscheinend "alkaloid-freien" Extrakt und "entgehen" dadurch unter Umständen der Alkaloidanalyse.

Andererseits kann die Behandlung des Pflanzenextrakts mit Säure und Lauge eine Veränderung oder Zerstörung von unter diesen Bedingungen labilen Strukturelementen zur Folge haben. Dann sind in einem "klassischen" Alkaloidauszug allenfalls die aus den ursprünglich vorhandenen Verbindungen entstandenen Abbauprodukte enthalten. Bei geringem Alkaloidgehalt läßt sich die Genuinität solcher Verbindungen - insbesonders von Nebenalkaloiden - durch dünnschichtchromatographische Untersuchung des Methanolextrakts praktisch nicht überprüfen.

Das Pflanzenmaterial wurde deshalb zunächst mit einem unpolaren Lösungsmittel (Petrolether) und dann mit Methanol extrahiert. Auf eine Anreicherung alkaloidaler Bestandteile vor der chromatographischen Auftrennung wurde bewußt verzichtet.

Detektion der Alkaloide

In den Petroletherextrakten waren neben den unpolaren Alkaloiden andere lipophile Pflanzeninhaltsstoffe (Lipide, Terpenoide u.ä.) vorhanden, die im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht näher untersucht wurden. Eine gezielte Isolierung der alkaloidalen Bestandteile aus dem Extrakt setzte deshalb eine spezifische Detektionsmöglichkeit voraus.

Es stellte sich heraus, daß die untersuchte Substanzklasse mit Anisaldehyd-Sprühreagenz [69], das sich wegen seiner breiten Anwendbarkeit (Steroide, Terpene, Phenole, Zucker u.a.) für Extrakte unbekannter Zusammensetzung anbietet, ein charakteristisches Färbeverhalten aufweist: Die Mehrzahl der im Extrakt enthaltenen unpolaren Alkaloide zeigte bereits unmittelbar nach dem Besprühen eine Farbreaktion, während die anderen Inhaltsstoffe in der Regel erst nach Erhitzen anfärbten.

Ergänzt wurde diese Nachweismöglichkeit durch die Verwendung von Cer-IV-ammoniumsulfat [70]. Obwohl dieses Reagenz eigentlich zum Nachweis von Vinca-Alkaloiden beschrieben wurde [70], lassen sich auch die in H. crispiflorus enthaltenen Aporphin-Alkaloide und dieAlkaloide im Petroletherextrakt damit anfärben. Bei letzteren erfolgt eine intensive Anfärbung zum Teil erst nach einigen Stunden. Der besondere Wert dieses Reagenzes ergab sich jedoch aus der Tatsache, daß für stellungsisomere Verbindungen, die sich chromatographisch nur sehr wenig unterscheiden, deutlich verschiedene Farbreaktionen beobachtet wurden.

Trennung der Extrakte

Im Verlauf unserer Untersuchungen wurden drei Petroletherextrakte aus verschiedenen Pflanzenchargen von Hexalobus crispiflorus (im folgenden als Lieferung I, II und III bezeichnet) aufgetrennt.
In diesen Extrakten waren nie sämtliche aufgefundenen Alkaloide gleichzeitig enthalten. Außerdem wiesen einige Substanzen deutliche Schwankungen in ihrer Konzentration auf, so daß die Trennungen jeweils angepaßt und mehrfach optimiert werden mußten.

Abb. 2 gibt deshalb die für die Isolierung der unpolaren Alkaloide aus dem Petroletherextrakt von H. crispiflorus durchgeführten Trennschritte nur in schematischer Form wieder.

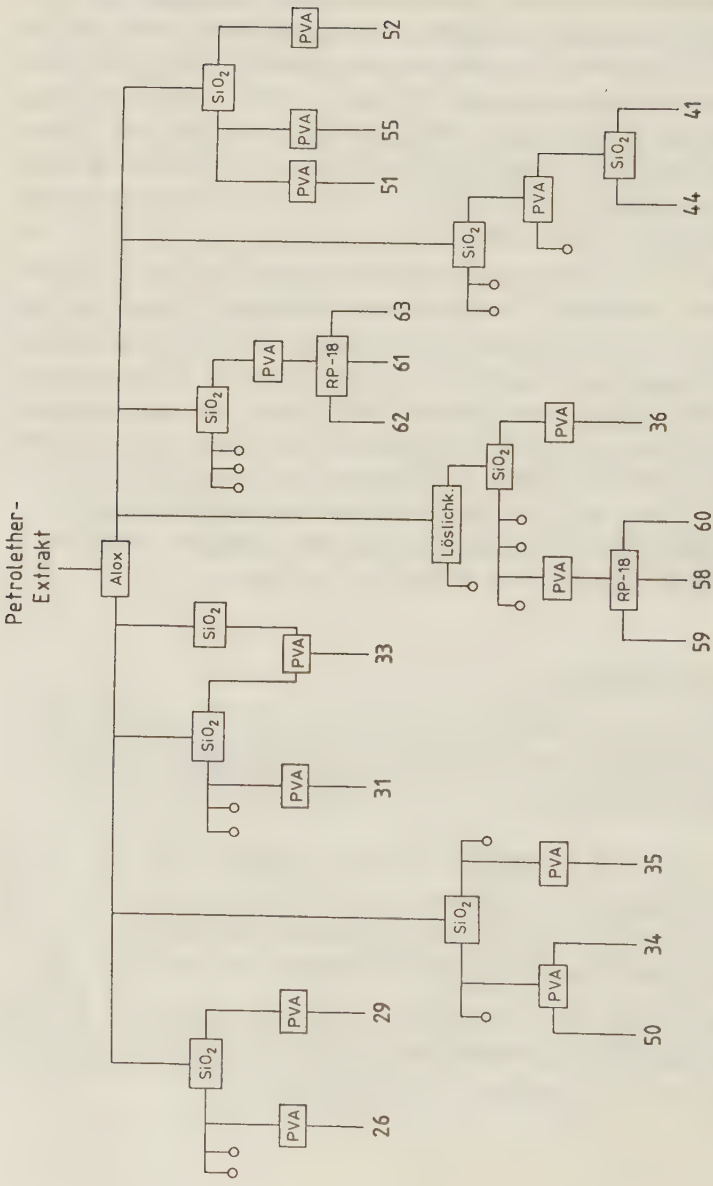


Abb. 2. Auftrennung des Petroletherextrakts von H. crispiflorus

Die Auftrennung des Petroletherextrakts von H. monopetalus, aus dem lediglich die Verbindungen **26**, **33** und **34** isoliert werden konnten, erfolgte analog.

In einigen Fällen ließen sich größere Mengen an Phytosterinen vor der Chromatographie unter Ausnutzung ihrer geringeren Löslichkeit in Methanol separieren. Alle anderen Trennungen wurden säulenchromatographisch durchgeführt.

Der Petroletherextrakt wurde zunächst an Aluminiumoxid (basisch oder neutral) grob fraktioniert. Da an diesem Trennmaterial basische Substanzen weniger stark adsorbieren, konnte im Zuge der Vortrennung auch eine gewisse Anreicherung alkaloidaler Inhaltsstoffe erreicht werden.

Die zum Teil problematische Trennung der sehr ähnlichen Verbindungen (Substitutionsisomere) erfolgte an Kieselgel. Bei den Adsorptionschromatographien (an SiO_2 bzw. Al_2O_3) wurden zur Elution in der Regel Petrolether/Ethylacetat-Gemische verwendet.

Eine im Anschluß durchgeführte Gelchromatographie an FRACTOGEL PVA-500 diente überwiegend zur Reinigung der Substanzen.

In zwei Fällen war eine Auftrennung der nach den eben beschriebenen Methoden erhaltenen Fraktionen in ihre sehr ähnlichen Bestandteile nur durch präparative HPLC möglich. Dazu wurden "reversed-phase"(C_{18})-Säulen mit Methanol/Wasser-Mischungen als Elutionsmittel eingesetzt.
GC-Trennungen waren wegen zu geringer Flüchtigkeit bzw. thermischer Labilität der interessierenden Alkaloide nicht durchführbar.

Ein Methanolextrakt aus der zuvor mit Petrolether extrahierten Rinde von H. crispiflorus (Lieferung II) wurde ebenfalls auf seinen Gehalt an den im Petroletherextrakt aufgefundenen bzw. strukturverwandten Verbindungen untersucht. Zur Anreicherung der (verhältnismäßig) unpolaren Alkaloide wurde dieser Extrakt in einem Methanol/Wasser-Gemisch gelöst und mit Methylenchlorid extra-

hiert. Die so erhaltene Methylenchloridfraktion haben wir nach einer dem Vorgehen beim Petroletherextrakt entsprechenden Folge von Säulenchromatographien aufgetrennt (Abb. 3). Der höheren Polarität der Verbindungen wurde dadurch Rechnung getragen, daß bei der Vortrennung an Aluminiumoxid Chloroform/Methanol-Gemische zur Elution verwendet wurden.

Die in diesem Extrakt in relativ hoher Konzentration vorhandenen basischeren Aporphin-Alkaloide waren in den beiden ersten Fraktionen enthalten. Durch die Auftrennung der nachfolgenden Fraktionen konnte neben den auch im Petroletherextrakt nachgewiesenen Alkaloiden **51, 52** und **55** mit **53** nur eine weitere Verbindung aus der interessierenden Substanzklasse aufgefunden werden.

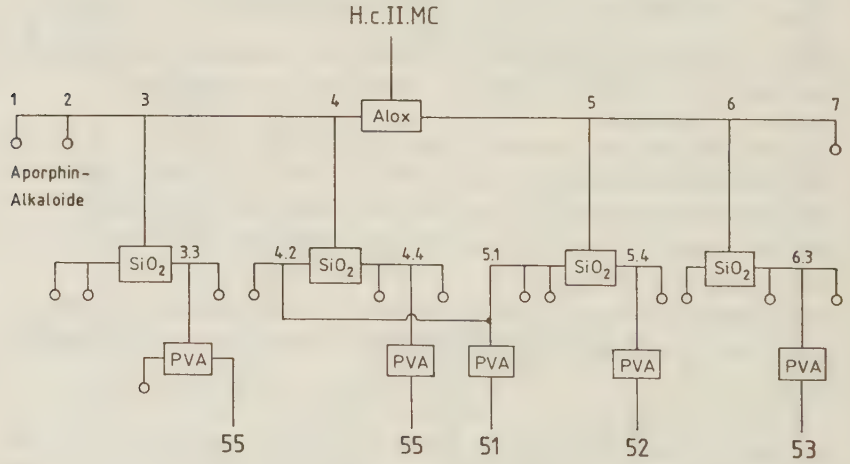


Abb. 3. Auftrennung der Methylenchloridfraktion

2.1.2. Strukturermittlung der isolierten Verbindungen

2.1.2.1. 3,6-Hexalobin A

(= 3,6-Bis(3-methyl-2-butenyl)indol, **26**)

Das am wenigsten polare Alkaloid - zugleich eine der Hauptkomponenten in den Petroletherextrakten von *H. crispiflorus* und *H. monopetalus* - fiel in farblosen Kristallen vom Schmp. 36-37°C an.
Das Massenspektrum (Abb. 4) mit einem ungeradzahligen Molekülion bei m/z 253 ($C_{18}H_{23}N$) und das UV-Spektrum (Maxima bei 229, 283 und 294 nm) deuteten auf das Vorliegen eines Indolalkaloids; damit im Einklang war eine NH-Bande bei 3400 cm^{-1} im IR-Spektrum.

Dieser Ansatz wurde durch das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 5) bestätigt: Im Tieffeldbereich sind neben dem breiten Singulettsignal des NH bei 7.77 ppm die Signale von vier aromatischen Protonen vorhanden, die einem zweifach substituierten Indolsystem zugeordnet werden können.

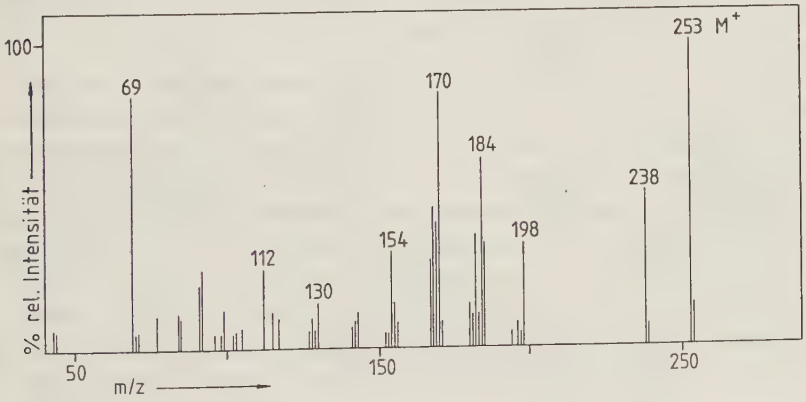


Abb. 4. Massenspektrum von **26** (allg. Bedingungen s. S. 247 ff.)

Aus den Resonanzen der übrigen 18 Protonen, die nur drei Signalgruppen bilden, wird ersichtlich, daß zwei identische Substituenten vorliegen. Das breite Singulett bei 1.75 ppm weist auf insgesamt vier Methylgruppen, die an Doppelbindungen lokalisiert sind. Durch Einstrahlen an dieser Stelle wird die kleine (allylische) Kopplung auf den beiden überlagernden Multipletts bei 5.42 und 5.39 ppm aufgehoben. Die verbleibende Aufspaltung dieser Multipletts zum Triplett (J= 7.5 Hz) wird jeweils durch eine benachbarte CH_2-Gruppe erzeugt, die bei 3.45 bzw. 3.42 ppm als verbreitertes Dublett erscheint und somit keinen weiteren vicinalen Kopplungspartner besitzt. Die geringe Verbreiterung der Methylensignale kommt durch Fernkopplungen mit den Protonen des Indols zustande [71].

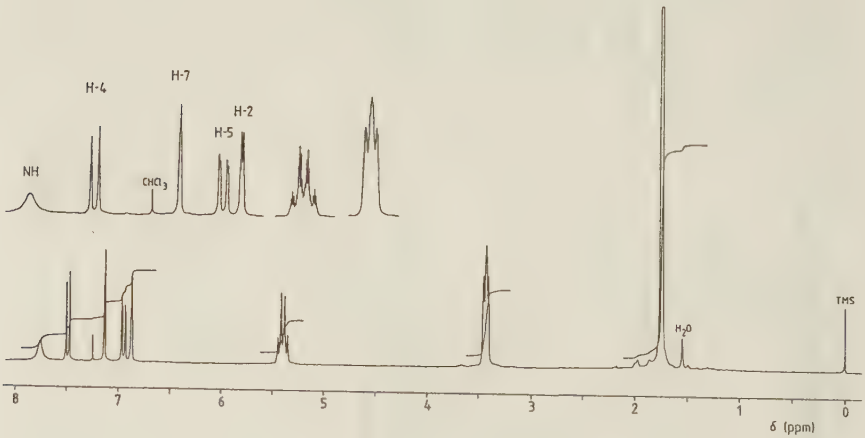
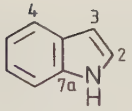
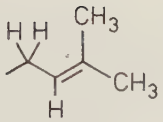


Abb. 5. ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz) von **26**

Als Substituenten am Indol (**24**) ließen sich aufgrund dieser Befunde zwei Prenyl (= 3-Methyl-2-butenyl)-Reste (**25**) formulieren.



24



25

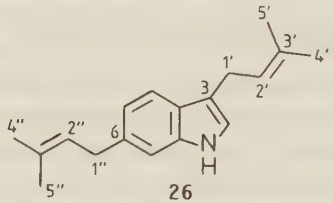
Festlegung der beiden Prenylsubstituenten am Indol

In zumindest am C-2 und C-3 nicht substituierten Indolen wird eine charakteristische Kopplung von etwa 3 Hz zwischen den Protonen am C-2 und C-3 beobachtet [72]. Diese beiden Kerne weisen außerdem eine Kopplung zum NH (J= 2.5 bzw. 2 Hz) auf. Bei unsubstituiertem C-7 ist eine Fernkopplung (J < 1 Hz) zwischen H-3 und H-7 möglich [71,72].
Ein Signalpaar mit entsprechenden Kopplungen findet man im ^{1}H-NMR-Spektrum des Alkaloids nicht. Einer der beiden Substituenten muß daher an C-2 oder C-3 lokalisiert sein. Das Dublett bei 6.88 ppm (J= 2 Hz) kommt jedoch nur für ein Proton am C-2 in Betracht, da für das H-3 eine Verschiebung um 6.5 ppm und eine andere Multiplizität zu erwarten wäre [71,73]. Daraus ergibt sich die Festlegung einer Prenylgruppe am C-3.

Eine Anordnung des zweiten Substituenten an C-4 oder C-7 kann ausgeschlossen werden, denn es wird kein Signal mit zwei ortho-Kopplungen beobachtet. Somit muß zwischen den Möglichkeiten der Substitution an C-5 oder aber C-6 unterschieden werden. Hierzu kann die Multiplizität des H-4 Signals, das im Indol gegenüber den anderen Protonen (das NH ausgenommen) bei deutlich tiefsten Feld erscheint, herangezogen werden: Aus den von LALLEMAND und BERNATH [71] publizierten Spektren des 5-Methyl- und 6-Methylindols geht hervor, daß trotz eines Alkylsubstituenten in diesen Positionen das Proton am C-4 nicht bei höherem Feld beobachtet wird als das H-7.
Das Dublettsignal bei 7.49 ppm (J_{ortho}= 8.3 Hz) entspricht in

Verschiebung und Multiplizität dem H-4 im 6-Methylindol (Dublett mit ortho-Kopplung bei 7.50 ppm), während beim 5-Methylindol ein Signal ohne ortho-Kopplung bei 7.39 ppm auftritt [71].

Aus der Analyse des ^{1}H-NMR-Spektrums resultierte somit als Strukturvorschlag das 3,6-Bis(3-methyl-2-butenyl)indol (**26**).



26

Um Unsicherheiten, die sich aus der Konzentrationsabhängigkeit der Protonenresonanzen (insbesonders des H-2) [73] und durch Auswirkungen des Substituenten am C-3 auf das H-4 ergeben könnten, auszuschließen, wurde die Verbindung **26** auch ausführlich ^{13}C-NMR-spektroskopisch untersucht.

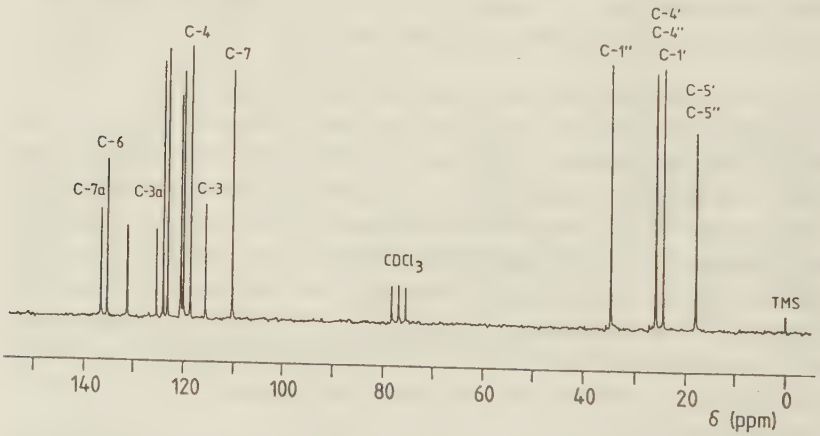


Abb. 6. ^{13}C-NMR-Spektrum (22.5 MHz) von **26**

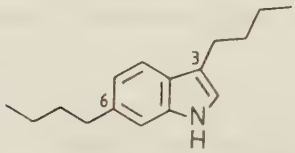
Die Substitution des C-3 konnte ohne Schwierigkeiten aus dem ^{13}C-NMR-Spektrum von **26** (Abb. 6) bestätigt werden: Im Spektrum des Indols (Tab. 2) [74] liegen die Resonanzen des C-7 (111.0 ppm) und des C-3 (101.6 ppm) gegenüber den übrigen Signalen bei deutlich höherem Feld. Da für **26** aber kein Signal um 100 ppm beobachtet wird, muß das C-3 substituiert sein. Es erfährt durch den Alkylsubstituenten eine Verschiebung nach tieferem Feld und erscheint bei 115.9 ppm als Resonanz eines quartären C-Atoms (Singulett im Off-Resonance-Spektrum).

Tab. 2. ^{13}C-NMR-Daten von unsubstituiertem Indol (**24**) [74]
Chemische Verschiebung (δ in ppm)

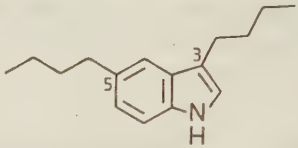
C-Atom		C-Atom		C-Atom		C-Atom	
C-2	124.2	C-3	101.6	C-3a	127.4	C-4	120.3
C-5	121.5	C-6	119.5	C-7	111.0	C-7a	135.3

Eine eindeutige Unterscheidung zwischen einer Substitution an C-5 oder C-6 ist anhand der ^{13}C-NMR-Signale von **26** allein nicht möglich. Unter Verwendung der von PARKER und ROBERTS [74] an Monomethylindolen gemessenen Inkremente lassen sich die ^{13}C-NMR-Resonanzen für das 3,6-Dimethyl- bzw. das 3,5-Dimethylindol berechnen. Nach Korrektur dieser Werte um die Inkrementunterschiede [75] zwischen dem Methylsubstituenten und einer n-Butylgruppe erhält man die in Tab. 3 aufgeführten, berechneten chemischen Verschiebungen für 3,6-Di-n-butylindol (**27**) bzw. 3,5-Di-n-butylindol (**28**), die eine gute Näherung für das betrachtete System darstellen sollten.
Es zeigt sich eine weitgehende Übereinstimmung zwischen den Da-

ten von **26** und den berechneten Werten für **27**. Allerdings sind die Unterschiede zwischen den berechneten Werten für **27** und **28** selbst relativ gering, so daß eine 3,5-Substitution aufgrund dieser Inkrementbetrachtung nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte.



27



28

Tab. 3. ^{13}C-NMR-Daten des Indolteils von **26** und **29** im Vergleich mit berechneten Werten für **27** und **28**.
Chemische Verschiebung (δ in ppm)

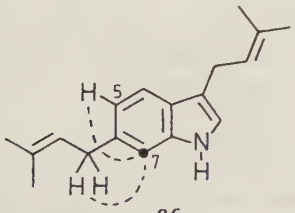
C-Atom	**26**	**27**	**28**	**29**
C-2	120.7	121.1	121.8	121.3
C-3	116.0	116.0	115.8	115.8
C-3a	125.7	126.5	128.5	127.7
C-4	118.8	118.4	117.9*(120.8)	118.0
C-5	120.2	121.3	133.9	132.5
C-6	135.8	135.7	122.2*(119.9)	122.8
C-7	110.3	110.7	111.0	110.9
C-7a	137.0	138.1	136.8	135.0

* Zuordnung der Basiswerte korrigiert (s. S. 39)

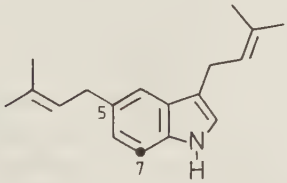
Die von **26** isolierte, relativ große Substanzmenge erlaubte uns jedoch die Aufnahme eines nicht-protonenentkoppelten ^{13}C-NMR-Spektrums (Abb. 7). In diesem Spektrum kann das Signal des C-2 aufgrund seiner gegenüber den anderen C-Atomen deutlich größeren $^{13}C,^{1}H$-Kopplungskonstanten ($^{1}J(C,H)$= 181 Hz) erkannt werden; dieser Wert entspricht der $^{1}J(C,H)$-Kopplung des C-2 im Pyrrol [76].

Anhand der Fernkopplungen auf dem eindeutig zugeordneten Signal des C-7 läßt sich die Substitution am C-6 nachweisen. Dies ist möglich, da in alkylsubstituierten Aromaten die C,H-Kopplungen über drei Bindungen ($^{3}J(C,H)$) mit etwa 7 Hz deutlich größer sind als die Kopplungen über zwei Bindungen, die für unsubstituierte C-Atome Werte um 1 Hz erreichen [77].

Bei Substitution an C-5 besteht keine Kopplungsmöglichkeit des C-7 mit einem Proton über drei Bindungen, während bei Substitution an C-6 das H-5 und die beiden Methylenprotonen der Seitenkette als Kopplungspartner über drei Bindungen in Frage kommen (Abb. 8).
Das C-7 erscheint im völlig ^{1}H-gekoppelten ^{13}C-NMR-Spektrum dementsprechend als Dublett ($^{1}J(C,H)$= 157 Hz) zweier Multipletts (in erster Näherung Quartetts). Selektive ^{1}H-Entkopplung der Methylenprotonen (Abb. 7c) vereinfachte das Signal zum Doppeldublett mit einer Fernkopplung von 7 Hz, was mit der zu erwartenden Kopplung mit H-5 im Einklang steht.



26



29

Abb. 8. $^{13}C,^{1}H$-Kopplungsmöglichkeiten des C-7 über drei Bindungen in **26** bzw. **29**

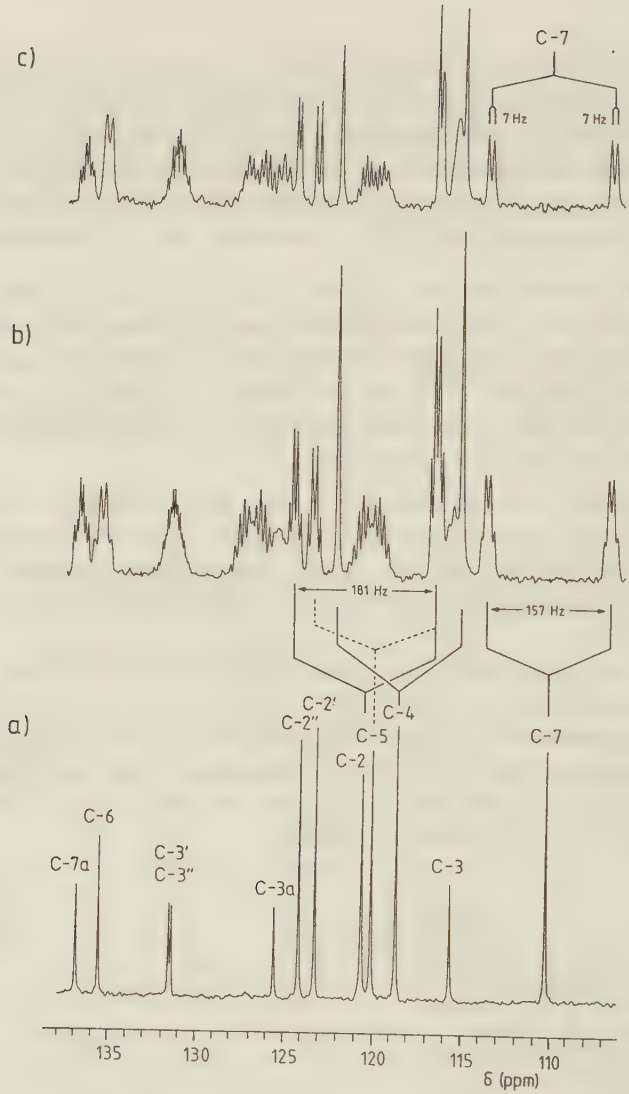


Abb. 7. Aromatenbereich des ^{13}C-NMR-Spektrums von **26**

a) Breitband-entkoppelt
b) vollständig $^{13}C,^{1}H$-gekoppelt (Gated-Spektrum)
c) selektiv ^{1}H-entkoppelt (Einstrahlung bei 3.4 ppm)

Das Signal bei 118.8 ppm beobachtet man als Dublett ohne meßbare Fernkopplung. Dies entspricht ebenfalls der Erwartung, da das C-4 in **26** keine Kopplungsmöglichkeit über drei Bindungen besitzt. Auf das zur Absicherung dieser Befunde notwendige Gegenexperiment an einem 3,5-disubstituierten Indol wird an einer späteren Stelle eingegangen (s. S. 39).
Durch die ^{13}C-NMR-Untersuchungen konnte der Strukturvorschlag **26** somit eindeutig bestätigt werden.

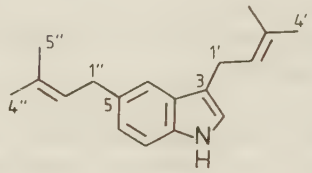
3,6-Bis(3-methyl-2-butenyl)indol (**26**) war zuvor in der Literatur nur einmal und zwar als Hauptalkaloid der Annonacee Uvaria elliotiana beschrieben [49].
Die in diesem Zusammenhang über **26** veröffentlichten spektroskopischen Daten und die Ableitung des Strukturvorschlags weisen allerdings in einigen Punkten Unsicherheiten auf. Aus diesem Grund wurde die Strukturaufklärung von **26** ohne Bezug auf diese Literaturangaben geführt.

Vor kurzem wurde **26** in unserem Arbeitskreis auch totalsynthetisch hergestellt [78].

2.1.2.2. 3,5-Hexalobin A (= 3,5-Bis(3-methyl-2-butenyl)indol, **29**)

Das Alkaloid (Schmp. 77-78°C) zeigte gegenüber **26**, mit dem es isomer ist, nur verhältnismäßig geringe Unterschiede im Färbeverhalten und in den chromatographischen Eigenschaften. An Kieselgel konnte jedoch die Abtrennung von **26** problemlos erreicht werden.

Im IR-Spektrum wurde eine NH-Bande bei 3390 cm^{-1} beobachtet, das UV-Spektrum (Maxima bei 229, 287 und 297 nm) war gegenüber **26** unwesentlich bathochrom verschoben.
Das Massenspektrum stimmte praktisch mit dem Spektrum von **26** überein.



29

Anhand der NMR-Spektren wurde die Verbindung als das zu **26** stellungsisomere 3,5-Bis(3-methyl-2-butenyl)indol (**29**) identifiziert. Im ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 9) beobachtet man gegenüber **26** lediglich Unterschiede bei den Indolresonanzen: Das H-4 erscheint als verbreitertes Singulett bei 7.37 ppm und weist damit eine Resonanzlage auf, die mit der chemischen Verschiebung des H-4 (7.39 ppm) in 5-Methylindol [71] gut übereinstimmt.

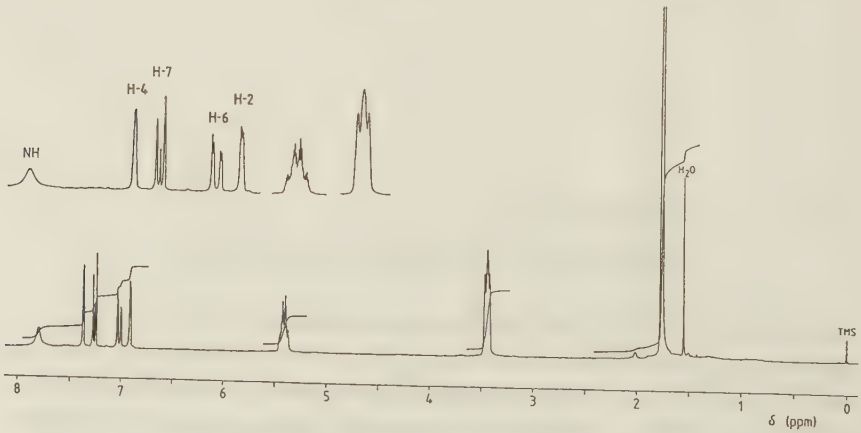


Abb. 9. ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz) von **29**

Das Signal bei 6.92 ppm ist dem H-2 zuzuordnen; aus seiner Multiplizität ergibt sich die Substitution an C-3. Dieser Sachverhalt läßt sich zudem aus der Resonanz des C-3 bei 115.8 ppm im ^{13}C-NMR-Spektrum (Tab. 6, S. 48) ableiten.

Bei Vergleich der ^{13}C-Resonanzen des Indolteils von **26** und **29** (Tab. 3, S. 30) zeigt sich, daß strukturanalytisch signifikante Unterschiede allenfalls für die (jeweils zum Substitutionsort para-ständigen) quartären Kohlenstoffe C-3a und C-7a beobachtbar sind. Das C-3a erscheint in **29** gegenüber **26** bei etwas tieferem, das C-7a bei etwas höherem Feld.
Das Signal des C-5 wird durch die Einführung des Alkylsubstituenten gegenüber dem unsubstituierten Indol deutlich weniger nach tieferem Feld verschoben, als dies bei Substitution an C-6 der Fall ist (s. dazu auch S. 49).

Da die Konzentration von **29** in Hexalobus crispiflorus verhältnismäßig gering (etwa 10% von **26**) war, reichte die isolierbare Substanzmenge für die Aufnahme eines nicht-protonenentkoppelten ^{13}C-NMR-Spektrums nicht aus.

Die Verbindung **29** ist bisher noch nicht literaturbekannt. Nach **26** ist sie der zweite Vertreter einer Gruppe neuartiger Indolalkaloide, die dadurch zu charakterisieren sind, daß Indol durch zwei vom Isopren ableitbare C_5-Seitenketten substituiert ist.

Neben **26** und **29** konnte eine ganze Reihe weiterer Verbindungen dieses Typs aus dem Petroletherextrakt von H. crispiflorus isoliert werden (s.u.). Da wir einige dieser Substanzen auch in H. monopetalus aufgefunden haben - diese also offensichtlich weitere Verbreitung zeigen, möchten wir die Vertreter dieser Substanzklasse als Hexalobine bezeichnen.

Verschieden substituierte Hexalobine werden durch einen nachgestellten Buchstaben des fortlaufenden Alphabets gekennzeichnet. Zur Unterscheidung stellungsisomerer Verbindungen sind den Namen

jeweils die Nummern der substituierten Positionen des Indols vorangestellt.
Diesen Vorgaben entsprechend erhalten die beiden bereits erwähnten Verbindungen die Bezeichnungen 3,6-Hexalobin A (**26**) bzw. 3,5-Hexalobin A (**29**).

2.1.2.3. 3,5-Hexalobin C

(= 3,5-Bis(3-methyl-2,3-epoxybutyl)indol, **31**)

Das zweite Hauptalkaloid des Petroletherextrakts von *H. crispiflorus* fiel als farbloses Öl an und zeigte im Gegensatz zu den bisher besprochenen Verbindungen optische Aktivität ($[\alpha]_D = +6°$). Das Elektronenspektrum (Maxima bei 226, 285 und 296 nm) und das IR-Spektrum (NH-Bande bei 3470 cm^{-1}) deuteten wiederum auf ein Indolderivat.

Das Massenspektrum (Abb. 10) läßt gegenüber **26** und **29** eine etwas größere Fragmentierungstendenz der Verbindung erkennen. Aus dem

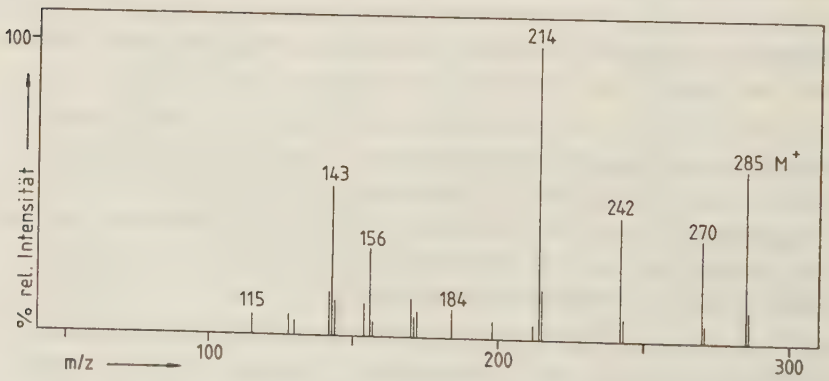


Abb. 10. Massenspektrum von 3,5-Hexalobin C (**31**)

Molekülion bei m/z 285 wurde durch Hochauflösung die Elementarzusammensetzung $C_{18}H_{23}NO_2$ ermittelt.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 11) beobachtet man im aromatischen Bereich ein der Verbindung **29** entsprechendes Signalmuster. Da auch die ^{13}C-Resonanzen des Indolteils mit den Daten von **29** korrelierbar sind (s. Tab. 6, S. 48), konnte daraus das Vorliegen eines 3,5-disubstituierten Indols abgeleitet werden.

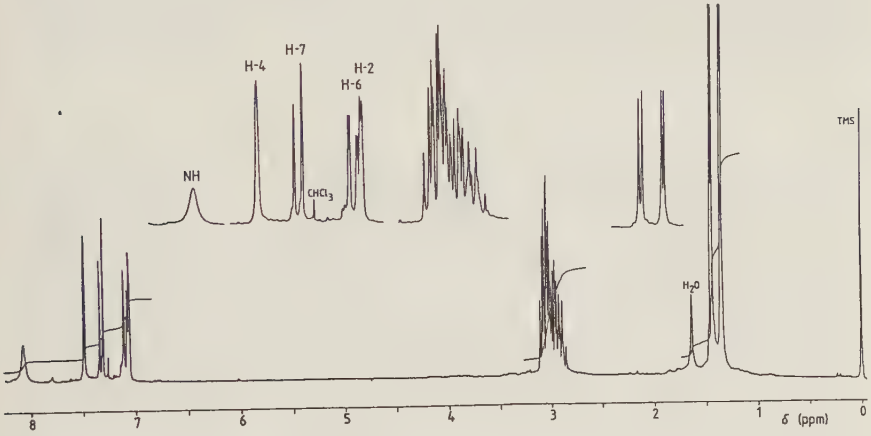
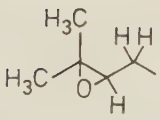
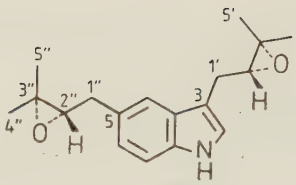


Abb. 11. ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz) von 3,5-Hexalobin C (**31**)

Die Substituenten treten durch zwei Paare sehr ähnlicher Methylsinguletts bei 1.45 und 1.35 ppm und eine komplexe Multipletthäufung von insgesamt 6 Protonen im Bereich um 3 ppm in Erscheinung.
Die chemische Verschiebung beider Signalgruppen deutete auf eine Nachbarschaft dieser Protonen zu Sauerstoffunktionen. Unter Berücksichtigung der Elementarzusammensetzung lag es nahe, eine Epoxidierung der beiden Prenylgruppen zum 3-Methyl-2,3-epoxybutyl-Substituenten (**30**) als Arbeitshypothese zu formulieren.



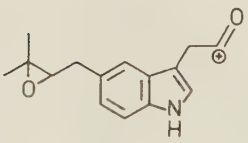
30



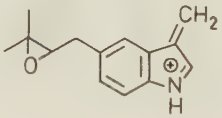
31

(abs. Konfig.)
(s. S. 41)

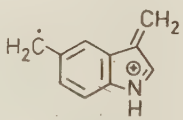
Aus dem resultierenden Strukturvorschlag **31** ließ sich nicht nur die MS-Fragmentierung (Abb. 12), sondern auch die optische Aktivität der Verbindung erklären.



(m/z 242)



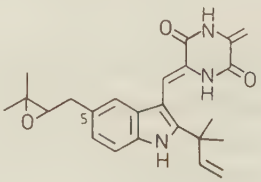
(m/z 214)



(m/z 143)

Abb. 12. MS-Fragmentierung von **31**; mögliche Strukturen für die Schlüsselfragmente $(M-43)^+$, $(M-71)^+$ und $(M-142)^+$

Im ^{13}C-NMR-Spektrum von **31** (Abb. 13) erscheinen die Kohlenstoffatome der Oxiranringe bei 65.2 bzw. 64.1 ppm (Dubletts im Off-Resonance-Spektrum) und 58.7 ppm (Singulett). Entsprechende Werte findet man in der Literatur für das Isoechinulin C (**32**) [79], das wie **31** eine epoxidierte Prenylgruppe in Position 5 am Indol aufweist.



32

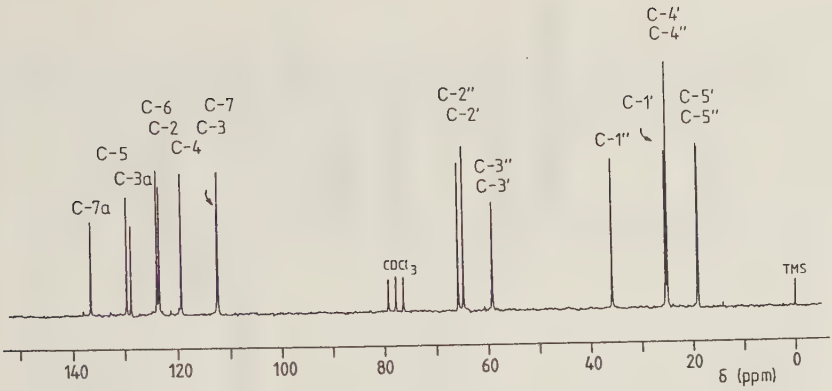


Abb. 13. ^{13}C-NMR-Spektrum (22.5 MHz) von **31**

Da **31** in ausreichender Menge zur Verfügung stand, konnte analog zu den an **26** durchgeführten Messungen (s. S. 31) ein nicht-protonenentkoppeltes ^{13}C-NMR-Spektrum (Abb. 14b) aufgenommen werden: In diesem Spektrum erscheint das Signal des C-7 (bei 111.2 ppm) als Dublett ohne meßbare Fernkopplungen. Die Resonanz des C-4 wird bei selektiver Entkopplung der Methylenprotonen (Abb. 14c) zum Doppeldublett (^{3}J(C,H)= 7 Hz) vereinfacht. Die Kopplungsverhältnisse sind somit gegenüber **26** vertauscht, wie es beim Wechsel von der 6-Substitution zur 5-Substitution zu erwarten ist.

Die aus dem Gated-Spektrum nicht ableitbare Zuordnung der Signale von C-4 und C-6 wurde anhand eines ^{1}J-^{13}C,^{1}H-Korrelationsspektrums (Abb. 15) getroffen: Die Resonanz bei höherem Feld (118.4 ppm) korreliert mit dem H-4 und das Signal bei 123.2 ppm mit dem H-6. Damit steht das Meßergebnis im Widerspruch zu der von PARKER und ROBERTS [74] getroffenen Zuordnung für diese beiden Atome im 5-Methylindol (C-4: 123.7 ppm, C-6: 120.8 ppm).

Da wir diesen abweichenden Befund durch entsprechende Messungen (s. S. 56) an einem weiteren 5-substituierten Indol bestätigen konnten, ist offensichtlich die Zuordnung von PARKER und ROBERTS unzutreffend. Dies zeigte sich auch bei der Verwendung dieser

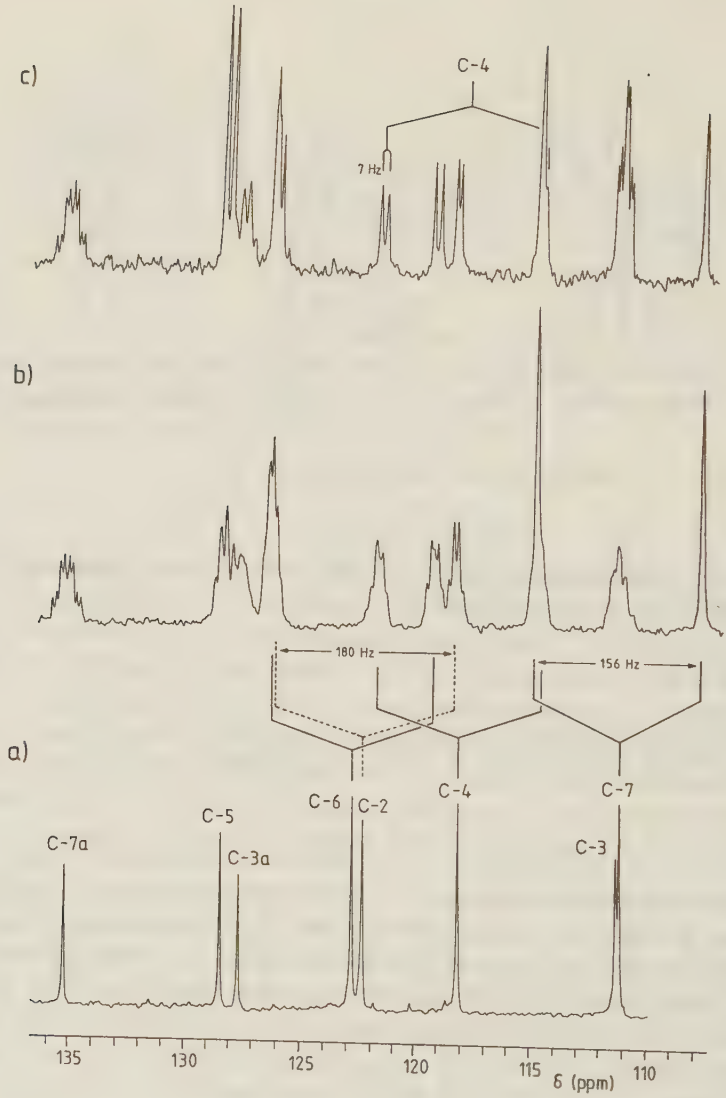


Abb. 14. Aromatenbereich des ^{13}C-NMR-Spektrums von **31**
a) Breitband-entkoppelt
b) vollständig $^{13}C,^{1}H$-gekoppelt (Gated-Spektrum)
c) selektiv ^{1}H-entkoppelt (Einstrahlung bei 3.0 ppm)

Daten in der oben (S. 30) beschriebenen Inkrementrechnung. Die auf der Zuordnung nach PARKER und ROBERTS basierenden Werte (in Tab. 3 in Klammern angegeben) weichen nicht unerheblich von den für **29** beobachteten Resonanzlagen ab.

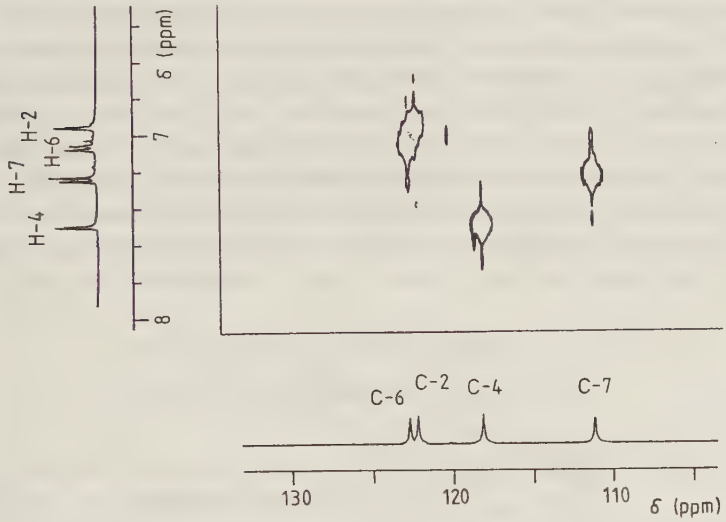


Abb. 15. Konturdiagramm des ^{1}J-^{13}C,^{1}H-Korrelationsspektrums von **31** (Ausschnitt Aromatenbereich)

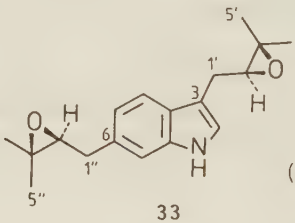
In der Literatur ist die Verbindung **31** bisher nicht beschrieben. Sie wird im folgenden als 3,5-Hexalobin C (**31**) bezeichnet. Formel **31** gibt die absolute Konfiguration des Alkaloids an, deren Bestimmung in Abschnitt 2.1.5. (S. 94) beschrieben ist.

2.1.2.4. 3,6-Hexalobin C

(= 3,6-Bis(3-methyl-2,3-epoxybutyl)indol, **33**)

Da das 3,6-Hexalobin C (**33**) nur geringfügig polarer ist als das 3,5-Hexalobin C (**31**), ergaben sich erhebliche Probleme bei der Trennung dieser beiden Isomeren. Die Isolierung von **33** wurde zusätzlich dadurch erschwert, daß **33** im Petroletherextrakt von *H. crispiflorus* in deutlich geringerer Menge (etwa 10 % von **31**) vorhanden war.

Da sich die Substitutionsisomerie hier offensichtlich kaum noch auf die chromatographischen Eigenschaften auswirkt, ist eine Identifizierung von **31** und **33** durch DC nur bei direktem Vergleich (nach Mehrfachentwicklung der Platte) mit Hilfe der etwas unterschiedlichen Farbreaktion mit Cer-IV-ammoniumsulfat möglich.



(abs. Konfig.)

33

Die Ermittlung der Konstitution **33** für das optisch aktive 3,6-Hexalobin C ($[\alpha]_D$ = +16°) basiert auf folgenden spektroskopischen Befunden:

(1) Im IR-Spektrum wird eine NH-Bande bei 3470 cm^{-1} beobachtet. Das UV-Spektrum zeigt Maxima bei 226, 283 und 293 nm.

(2) Das Massenspektrum stimmt mit dem MS von **31** überein.

(3) Im ^{1}H-NMR-Spektrum treten die Resonanzen für zwei epoxidierte Prenylgruppen und das Signalmuster eines 3,6-dialkylierten Indols auf (Tab. 4, S. 45).

(4) Das ^{13}C-NMR-Spektrum (Tab. 5, S. 46) läßt sich hinsichtlich der Indolresonanzen gut mit **26** korrelieren; bei den Signalen der Substituenten besteht völlige Übereinstimmung mit **31**.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von **33** (s. Abschnitt 2.1.5, S. 94) wurden größere Mengen von diesem Alkaloid benötigt, die aus dem Petroletherextrakt von H. monopetalus isoliert wurden. Obwohl in diesem Extrakt 3,5-Hexalobin C (**31**) neben **33** chromatographisch nicht nachgewiesen werden konnte, war das isolierte 3,6-Hexalobin C (**33**) offensichtlich von **31** in Spuren begleitet. Dies belegen intensitätsschwache Signale im ^{13}C-NMR-Spektrum von (aus H. monopetalus isoliertem) **33**, deren Resonanzlagen mit den Daten von **31** exakt übereinstimmen.

2.1.2.5. 3,6-Hexalobin B (= 6-(3-Methyl-2-butenyl)-3-(3-methyl-2,3-epoxybutyl)indol, **34**)

Die Verbindung kristallisierte in farblosen Nadeln (Schmp. 73°C) und war wie **31** und **33** optisch aktiv ($[\alpha]_D$ = +9°).

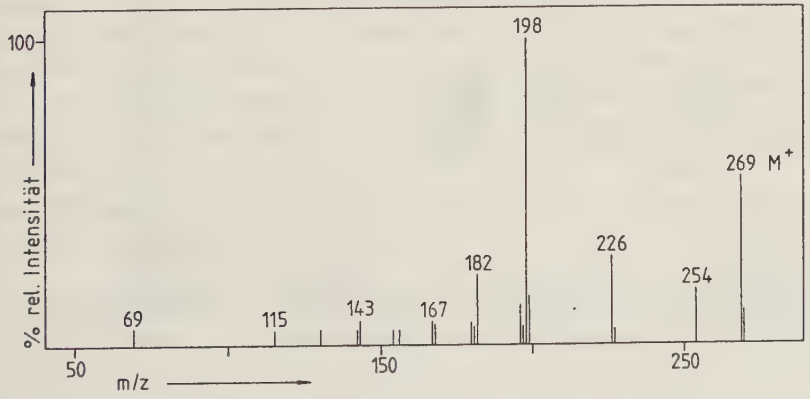
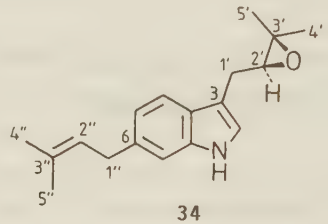


Abb. 16. Massenspektrum von 3,6-Hexalobin B (**34**)

Im Massenspektrum (Abb. 16) weist die leichte Abspaltung von 71 ME zum base peak bei m/z 198 auf eine epoxidierte Seitenkette hin.
Das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 17) zeigt neben den Signalen dieser Gruppe auch die Resonanzen eines Prenylsubstituenten.
Aus dem Kopplungsmuster der Indolprotonen geht die 3,6-Substitution hervor.

Bei Vergleich der Indolresonanzen von 3,6-Hexalobin A (**26**) und 3,6-Hexalobin C (**33**) (Tab. 4) erkennt man, daß das H-7 in **33** gegenüber **26** bei deutlich tieferem Feld erscheint. Dieser Entschirmungseffekt, der auf den Oxiranring in der am C-6 gebundenen Seitenkette zurückgeführt werden muß, läßt sich analytisch nutzen; da er in **34** nicht beobachtet wird, muß die Epoxyprenylgruppe am C-3 lokalisiert sein.



34

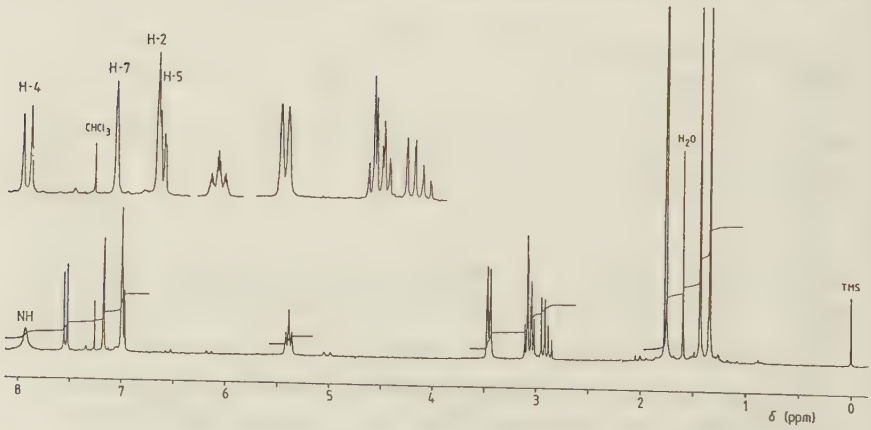


Abb. 17. ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz) von 3,6-Hexalobin B (**34**)

Tab. 4. ^{1}H-NMR-Daten der Indolprotonen von **26**, **33** und **34** (δ in ppm)

Proton	Multiplizität	**26**	**34**	**33**
NH(H-1)	br s	7.77	7.92	8.00
H-2	d	6.88	7.00	7.04
H-4	d	7.49	7.54	7.59
H-5	dd	6.96	6.98	7.02
H-7	s	7.14	7.17	7.26

Kopplungskonstanten (in Hz): $J_{1,2}$= 2.2, $J_{4,5}$= 8.3, $J_{5,7}$= 1.5

Mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann die "umgekehrte" Anordnung der Substituenten durch das ^{13}C-NMR-Spektrum von **34**, da sich die Epoxidgruppierung in den Seitenketten auch auf die Resonanzlage der substituierten Indolkohlenstoffe nicht unerheblich auswirkt (Tab. 5): Die eindeutig zuzuordnenden Resonanzen des C-3 und des C-6 sind in **33** gegenüber **26** jeweils um 3-4 ppm nach höherem Feld verschoben. Im Spektrum von **34** erscheint das C-6 im Vergleich mit **26** praktisch unverändert, während die Signallage des C-3 (112.2 ppm) mit der chemischen Verschiebung dieses C-Atoms in **33** übereinstimmt.

Das ^{13}C-NMR-Spektrum läßt damit nur die Konstitution **34** für das 3,6-Hexalobin B zu.

Die Bestimmung der in **34** angegebenen absoluten Konfiguration wird im Abschnitt 2.1.5 behandelt.

Tab. 5. ^{13}C-NMR-Daten von **26**, **33** und **34**; (δ in ppm)

C-Atom	Multi-plizität*	26	34	33
C-2	d	120.7	121.1[a]	121.6[a]
C-3	s	116.0	112.2	112.4
C-3a	s	125.7	125.6	126.3
C-4	d	118.8	118.7[a]	119.0[a]
C-5	d	120.2	120.6[a]	120.7[a]
C-6	s	135.8	136.1	132.1
C-7	d	110.3	110.3	111.0
C-7a	s	137.0	136.7	136.8
C-1'	t	24.2	25.2	25.3
C-2'	d	123.3[a]	64.3	64.2[b]
C-3'	s	131.7[b]	58.7	58.6
C-4'	q	25.7[c]	24.9	24.8[c]
C-5'	q	17.8	18.9	18.9[d]
C-1"	t	34.6	34.6	35.7
C-2"	d	124.2[a]	123.9	65.0[b]
C-3"	s	131.8[b]	132.0	58.6
C-4"	q	25.8[c]	25.8	24.9[c]
C-5"	q	17.8	17.8	19.0[d]

* im off-resonance-Spektrum

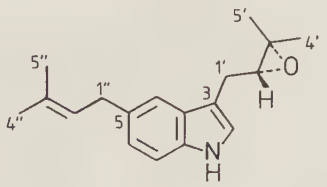
[a,b,c,d]: Werte sind ggf. untereinander vertauschbar

2.1.2.6. 3,5-Hexalobin B (= 5-(3-Methyl-2-butenyl)-3-(3-methyl-2,3-epoxybutyl)indol, **35**)

Gegenüber **34** weist das stellungsisomere 3,5-Hexalobin B (**35**) nur eine geringfügig höhere Polarität auf. Für die chromatographische Identifizierung muß auch in diesem Fall das oben (S. 42) beschriebene Verfahren angewandt werden.

Im Gegensatz zu **34** besitzt **35** einen negativen Drehwert ($[\alpha]_D$ = -5°). Auf die aus dieser Eigenschaft möglichen Schlußfolgerungen zur Stereochemie und auf die Bestimmung der absoluten Konfiguration soll an anderer Stelle (Abschnitt 2.1.5, S. 94) eingegangen werden.

Die Anordnung der beiden Substituenten in den Positionen 3 und 5 des Indols ergab sich auch hier aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum (Tab. 7, S. 52).
Anhand des ^{13}C-NMR-Spektrums konnte wie im Fall von **34** durch Vergleich mit den Spektren von **29** und **31** (Tab. 6) die Struktur **35** für das 3,5-Hexalobin B ermittelt werden.



35

Neben den unterschiedlichen Substituenteneffekten der epoxidierten Prenylgruppe gegenüber dem unveränderten Prenylsubstituenten kann den ^{13}C-NMR-Daten der bisher besprochenen Verbindungen ein weiterer analytisch relevanter Befund entnommen werden: Wie aus den Tabellen 5 und 6 hervorgeht, sind die Methylenresonanzen der Seitenketten (C-1' bzw. C-1") abhängig vom Ort der Substitution.

Tab. 6. ^{13}C-NMR-Daten von **29**, **31** und **35**; (δ in ppm)

C-Atom	Multi-plizität*	29	35	31
C-2	d	121.3	122.0	122.1
C-3	s	115.8	111.9	112.1
C-3a	s	127.7	127.7	127.7
C-4	d	118.0[a]	117.7[a]	118.4
C-5	s	132.5	132.8	128.9
C-6	d	122.8[a]	123.0[a]	123.2
C-7	d	110.9	111.0	111.1
C-7a	s	135.0	134.9	135.1
C-1'	t	24.1	25.1	25.1
C-2'	d	123.2[b]	64.2	64.1[a]
C-3'	s	131.5[c]	58.7	58.7
C-4'	q	25.7[d]	24.8	24.9
C-5'	q	17.8	18.8	18.9
C-1"	t	34.5	34.5	35.5
C-2"	d	124.6[b]	124.5	65.2[a]
C-3"	s	131.7[c]	131.5	58.7
C-4"	q	25.8[d]	25.7	24.9
C-5"	q	17.8	17.8	18.9

* im off-resonance-Spektrum

a,b,c,d: Werte sind ggf. untereinander vertauschbar

Für die CH_2-Gruppe einer Seitenkette am C-3 des Indols wird eine chemische Verschiebung von 24 - 25 ppm beobachtet. Bei Substitution am C-5 oder C-6 erscheint dieses Kohlenstoffatom dagegen bei etwa 35 ppm. Diese deutliche Differenz, die durch die unterschiedliche Umgebung bedingt ist, wurde in gleicher Größenordnung auch für die Methylresonanzen in den entsprechenden Methylindolen gefunden [74].

Bei der Strukturaufklärung der im folgenden beschriebenen Verbindungen kommt diesem Sachverhalt mehrfach analytische Bedeutung zu.

2.1.2.7. 3,5-Hexalobin D (= 3-(3-Methyl-2,3-epoxybutyl)-5-(3-methyl-1-oxo-2-butenyl)indol, **36**)

Das 3,5-Hexalobin D (**36**) wurde in Form von farblosen Nadeln mit Schmp. 130-132 °C ($[\alpha]_D = +6°$) isoliert.

Obwohl das Färbeverhalten und die chromatographischen Eigenschaften Ähnlichkeit zu den zuvor besprochenen Verbindungen aufwiesen, ergaben sich überraschende Unterschiede bei den spektroskopischen Untersuchungen an **36**: Im IR-Spektrum wurden neben einer Bande bei 3465 cm^{-1} (NH) zwei starke Resonanzen bei 1650 und 1605 cm^{-1} beobachtet. Weiterhin ließ sich das UV-Spektrum (Maxima bei 216, 267 und 310 nm) zunächst nicht eindeutig mit einem Indolchromophor korrelieren.

Im Massenspektrum (Abb. 18) tritt die für die epoxidierte Seitengruppe charakteristische Abspaltung von 43 ME (C_3H_7) und 71 ME (C_4H_6O) aus dem Molekülion auf (vgl. S. 38). Diesem Strukturelement können im ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 19) das Multiplettsignal bei 3 ppm und die beiden Methylresonanzen bei 1.45 und 1.35 ppm zugeordnet werden.

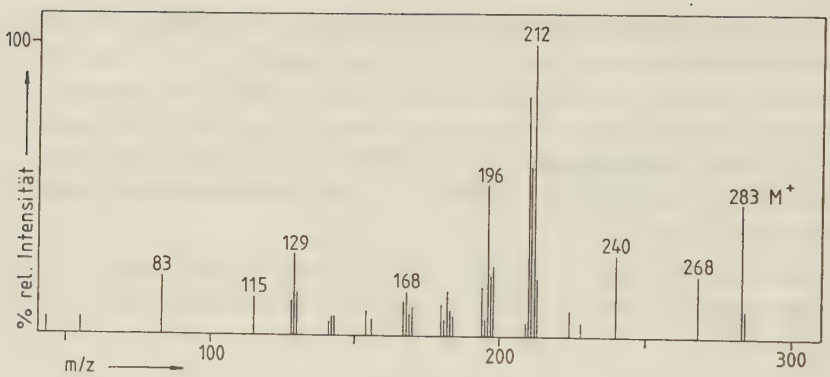
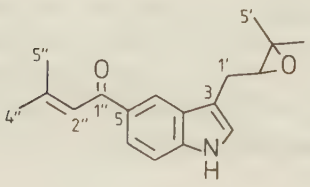


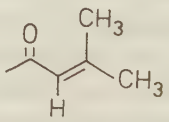
Abb. 18. Massenspektrum von 3,5-Hexalobin D (**36**)

Im Aromatenbereich erscheint das von den voranstehend beschriebenen 3,5-disubstituierten Indolen bekannte Signalmuster, allerdings mit deutlicher zusätzlicher Tieffeldverschiebung. Relativ zum 3,5-Hexalobin C (**31**) werden das Signal des H-4 sowie des H-6 jeweils um etwa 0.75 ppm tiefer beobachtet, während das H-7 und H-2 geringere Verschiebungen erfahren. Diesem Befund wird die Annahme einer (stark entschirmenden) Carbonylgruppe in unmittelbarer Nachbarschaft zu H-4 und H-6 gerecht.

Bei 2.20 und 2.04 ppm erscheinen zwei Methylresonanzen, die jeweils eine allylische Kopplung mit dem Signal eines Doppelbindungsprotons bei 6.85 ppm aufweisen. Aufgrund dieser Signale konnte die Struktur des zweiten Substituenten durch eine Isobutenyl-Gruppe vervollständigt werden.



36



37

Die Lage der Protonenresonanzen und die ^{13}C-NMR-Daten stimmen mit Literaturwerten [80,81] für den Senecioyl-Rest (**37**) überein.

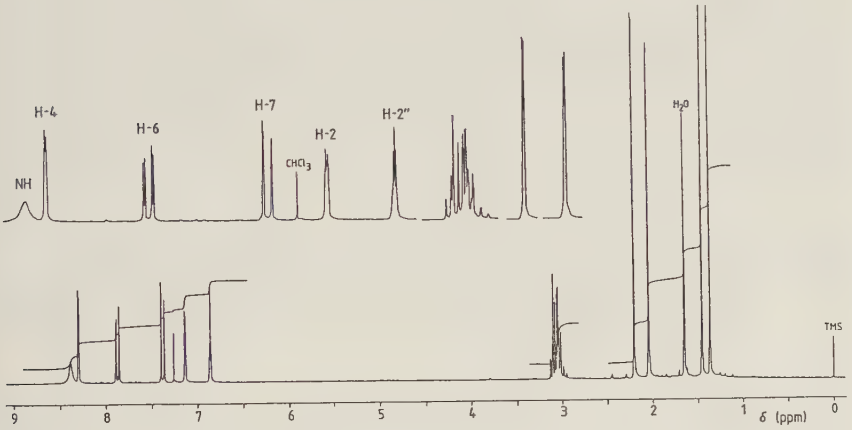
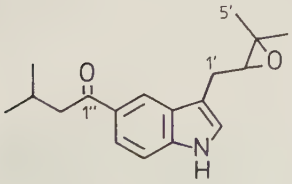
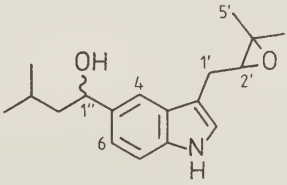


Abb. 19. ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz) von 3,5-Hexalobin D (**36**)

Durch Hydrierung von **36** an Platin wurde das Dihydroprodukt **38** erhalten. **38** zeigt im ^{1}H-NMR-Spektrum bei den Indolresonanzen keine Veränderung gegenüber **36**, im UV-Spektrum sind die Maxima (bei 255 und 296 nm) etwas zu kürzeren Wellenlängen verschoben.



38



39

Bei Verwendung von Palladium als Katalysator führte die Hydrierung nach längerer Reaktionszeit über **38** zum Tetrahydroprodukt **39**. Durch die Reduktion der Carbonyl- zur Hydroxygruppe werden das H-4 und das H-6 in **39** erheblich weniger entschirmt, wodurch das ^{1}H-NMR-Spektrum von **39** mit den Daten der bisher beschriebenen 3,5-disubstituierten Verbindungen **29**, **31** und **35** korreliert werden kann (Tab. 7). Das UV-Spektrum von **39** (Maxima bei 225, 284 und 294 nm) zeigt den für die dialkylierten Indole typischen Chromophor.

Tab. 7. ^{1}H-NMR-Daten für die Indolprotonen der 3,5-disubstituierten Hexalobine **29**, **35**, **31** und **41*** und der Derivate **39** und **42***; (δ in ppm)

Proton	Multiplizität	**29**	**35**	**31**	**39**	**41***	**42***
NH(H-1)	br s	7.80	7.95	8.06	8.03	8.00	7.94
H-2	d	6.92	7.01	7.06	7.06	6.96	7.03
H-4	d	7.37	7.40	7.49	7.60	7.60	7.44
H-6	dd	7.02	7.03	7.10	7.20	7.24	7.06
H-7	s	7.26	7.27	7.33	7.35	7.33	7.30

Kopplungskonstanten (in Hz): $J_{1,2}$= 2.2, $J_{4,6}$= 1.5, $J_{6,7}$= 8.3

* s. S. 53ff.

Das ^{13}C-NMR-Spektrum von **39** (Tab. 8, S. 55) läßt erkennen, daß das Hydrierungsprodukt als Gemisch der beiden am C-1" epimeren Alkohole anfällt. Für die Resonanzen des C-6 und C-4, sowie für das C-1' und das C-2' (der Epoxyprenylgruppe) wird Signalverdopplung (Δδ zwischen 0.04 und 0.1 ppm) festgestellt.

2.1.2.8. 3,5-Hexalobin E (= 5-(3-Hydroxy-3-methyl-1-butenyl)-3-(3-methyl-2,3-epoxybutyl)indol, **41**)

Eine weitere Verbindung mit einem für ein Indol ungewöhnlichen UV-Chromophor (Maximum bei 251 nm) fiel als farbloses Öl ($[\alpha]_D$ = -4°) an.
Das IR-Spektrum zeigte neben der NH-Bande (3470 cm^{-1}) mit einer Resonanz bei 3585 cm^{-1} eine Hydroxylfunktion an.

Als zusätzlichen Hinweis auf diese Gruppe beobachtet man im Massenspektrum (Abb. 20) eine leichte Wasserabspaltung aus dem relativ schwachen Molekülion bei m/z 285 ($C_{18}H_{23}NO_2$). Weitergehende Aussagen läßt das Massenspektrum jedoch nicht zu.

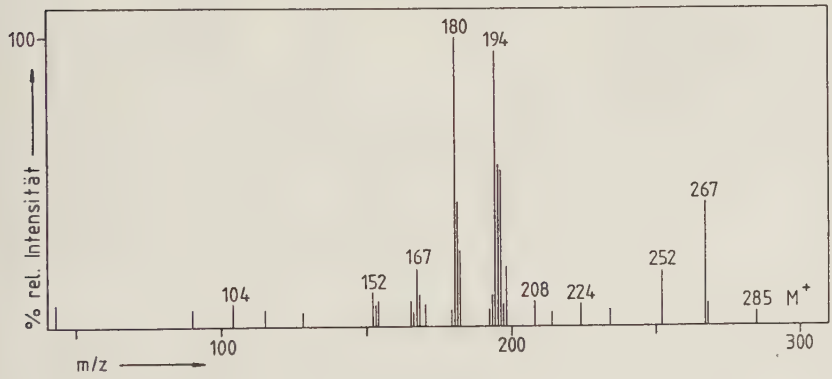


Abb. 20. Massenspektrum von 3,5-Hexalobin E (**41**)

Im ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 21) erkennt man die Signale einer epoxidierten Prenylgruppe. Der zweite Substituent tritt durch ein Singulettsignal (6H) bei 1.45 ppm und ein AB-System (J= 16 Hz) bei 6.73 und 6.31 ppm in Erscheinung. Aufgrund dieser Signale ließ sich die Konstitution **40** für diesen Substituenten ableiten.

40

41

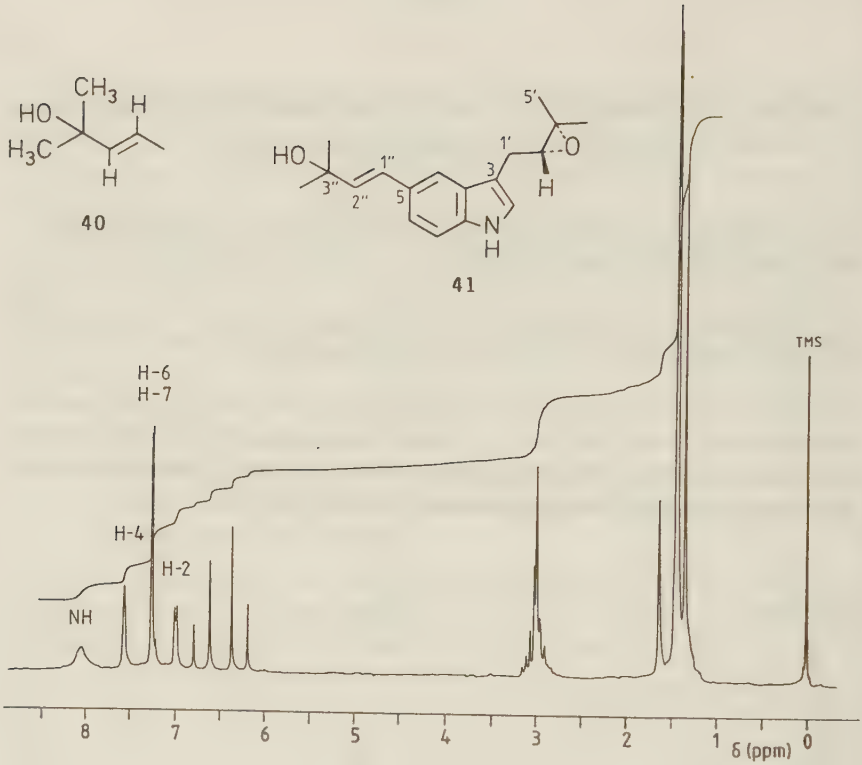


Abb. 21. ^{1}H-NMR-Spektrum (90 MHz) von 3,5-Hexalobin E (**41**)

Nicht so offensichtlich wie beim 3,5-Hexalobin D (**36**) ist die Festlegung der beiden verschiedenen Substituenten am Indol. Als kennzeichnend für die eindeutige Anordnung der Epoxyprenylgruppe in Position 3 kann hier jedoch die ^{13}C-NMR-Resonanz der CH_2-Gruppe bei 25.2 ppm herangezogen werden (vgl. S. 49).

Die ^{13}C-Resonanzen der Indolkohlenstoffe (Tab. 8) deuten darauf hin, daß der konjugierte zweite Substituent an das C-5 gebunden sein muß. Es resultierte daraus der Strukturvorschlag **41**; die angegebene absolute Konfiguration wurde durch chemische Korrelation mit 3,5-Hexalobin B (**35**, s. Abschnitt 2.1.3) und durch CD-Messungen (s. Abschnitt 2.1.5) bestimmt.

Tab. 8. ^{13}C-NMR-Daten von **41** und den 3,5-dialkylierten Hexalobinderivaten **42**, **43** und **39**; (δ in ppm)

C-Atom	**41**	**42**	**43**	**39**
C-2	122.3	122.0[a]	121.8[a]	122.3
C-3	112.9	112.0	112.1	112.7
C-3a	127.8	127.8	127.8	127.5
C-4	117.3	117.8	117.8	116.2 / 116.3
C-5	128.9	133.5	134.3[b]	136.7[a]
C-6	120.8	123.0[a]	123.2[a]	120.58 / 120.64
C-7	111.2	111.0	110.8	111.2
C-7a	136.1	134.9	134.9[b]	136.0[a]
C-1'	25.2	25.2	25.2	25.17 / 25.21
C-2'	64.1	64.2	64.2	64.1 / 64.2
C-3'	58.6	58.6	58.6	58.6
C-4'	24.8	24.8	24.8	24.8
C-5'	18.9	18.8	18.9	18.9
C-1"	127.6	30.9	34.0	73.6
C-2"	135.0	46.6	41.7	48.6
C-3"	71.1	71.0	27.8	25.1
C-4"	30.0	29.3	22.6	23.1[b]
C-5"	30.0	29.3	22.6	22.5[b]

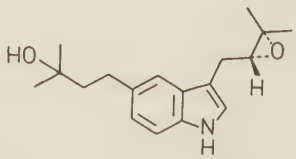
[a,b]: Werte sind ggf. untereinander vertauschbar

Im ^{1}H-NMR-Spektrum von **41** sind relativ zum 3,5-Hexalobin C (**31**) das H-4 und das H-6 etwas nach tieferem Feld verschoben. Die Verschiebungsdifferenz zwischen H-6 (7.33 ppm) und H-7 (7.24 ppm) wird dadurch so gering, daß die Kopplungsverhältnisse nur im Hochfeldspektrum (400 MHz) sichtbar sind. Das Signal bei 7.33 ppm zeigt neben der ortho-Kopplung noch eine kleinere (meta)-Kopplung und muß dementsprechend dem H-6 zugeordnet werden.

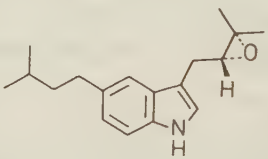
Zur Absicherung der getroffenen Zuordnungen wurde wie von **31** (s. S. 39) ein ^{1}J-$^{13}C,^{1}H$-Korrelationspektrum (Abb. 22) aufgenommen. Das ^{13}C-Signal des C-7 bei 111.2 ppm korreliert der obigen Ableitung entsprechend mit dem Protonensignal bei 7.24 ppm. Somit lassen sich auch das C-6 und C-2 für **41** eindeutig festlegen. Das C-4 (117.3 ppm) erscheint wie in **31** bei relativ hohem Feld. Die Auswirkung der Substituenten **30** und **40** auf die beiden ortho-Positionen ist offensichtlich nur geringfügig verschieden: Gegenüber **31** werden das C-6 und das C-4 um etwa je 1 ppm nach höherem Feld verschoben.

Um den Einfluß der konjugierten Doppelbindung auf die ^{13}C-Resonanzen des Indolteils aufzuheben wurde **41** katalytisch hydriert. Das ^{13}C-NMR-Spektrum der dabei entstandenen Dihydroverbindung **42** stimmt sehr gut mit den Resonanzen des Dihydro-3,5-Hexalobin B (**43**)*) überein (Tab. 8).

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von **42** (s. Tab. 7, S. 52) zeigte das bei den 3,5-dialkylierten Indolen auftretende Signalmuster im Aromatenbereich.



42



43

*): Dieses bei der Strukturaufklärung nicht besprochene Derivat wurde im Zuge der Bestimmung der absoluten Konfiguration aus **35** hergestellt (s. S. 88).

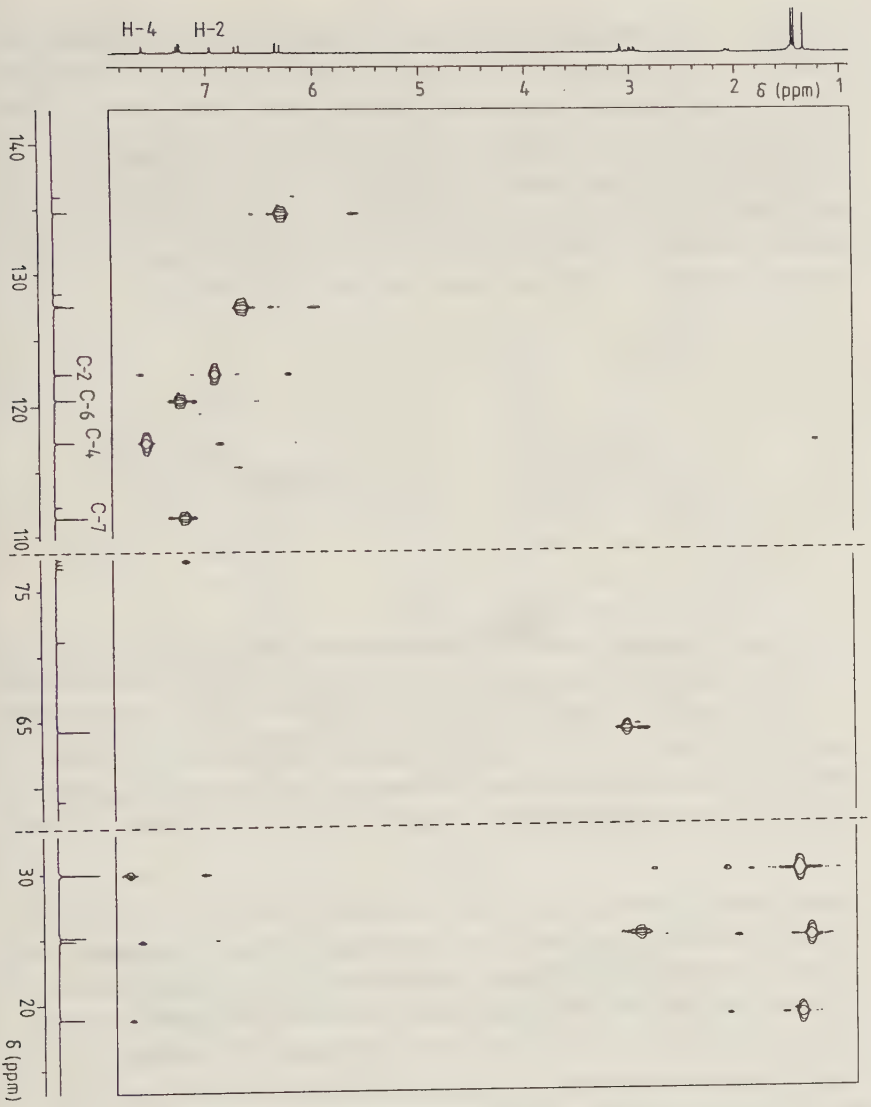


Abb. 22. Konturdiagramm des ^{1}J-^{13}C,^{1}H-Korrelationsspektrums von 3,5-Hexalobin E (**41**); (----: C-Achse verkürzt)

2.1.2.9. 2,3-Hexalobin E (= 2-(3-Hydroxy-3-methyl-1-butenyl)-3-(3-methyl-2,3-epoxybutyl)indol, **44**)

Von allen zuvor besprochenen Verbindungen unterscheidet sich das 2,3-Hexalobin E (**44**) dadurch, daß beide Substituenten am 5-Ring des Indols d.h. in den Positionen 2 und 3 lokalisiert sind. Dieser Sachverhalt läßt sich aus dem Signalmuster der vier aromatischen Protonen im ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 23) erkennen.

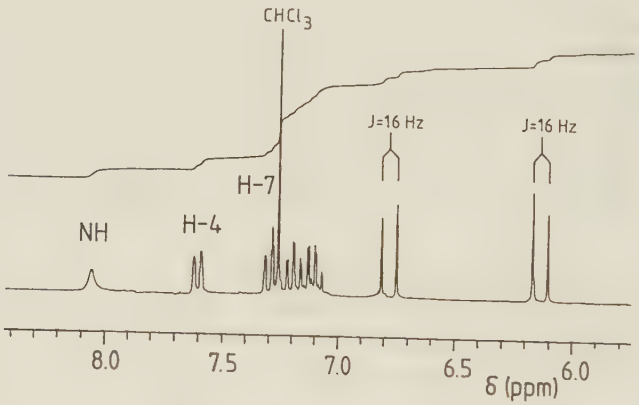
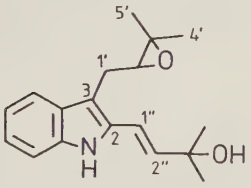


Abb. 23. Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz) von (E)-2,3-Hexalobin E (**44**)

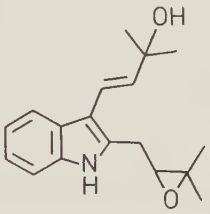
Analog zum 3,5-Hexalobin E (**41**) liegen als Substituenten ein epoxidierter Prenylrest und eine 3-Hydroxy-3-methyl-1-butenyl-Gruppe (**40**) vor. Aus der Größe der Kopplungskonstanten (J= 16 Hz) zwischen den beiden Doppelbindungsprotonen (AB-System bei 6.78 und 6.14 ppm) kann die E-Konfiguration abgeleitet werden.

Die ^{13}C-NMR-Resonanz der CH_2-Gruppe des Epoxyprenyl-Substituenten (bei 24.2 ppm) deutet darauf, daß dieser Substituent wie in **41** an C-3 gebunden ist. Allerdings kann die umgekehrte Anordnung

der Substituenten (Strukturalternative **45**) nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, da die für die CH_2-Gruppe in **45** zu erwartende Verschiebung nicht anhand von Vergleichsdaten abschätzbar ist. Im ^{13}C-NMR-Spektrum von 2-Methylindol erscheint zwar die Methylresonanz gegenüber 3-Methylindol bei etwas tieferem Feld ($\Delta\delta$ = 3.5 ppm) [74]; diese Verschiebungsdifferenz ist für eine analytische Anwendung in diesem Fall nicht ausreichend signifikant.



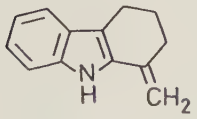
44



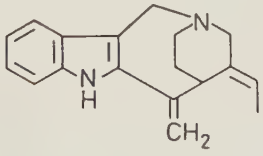
45

Der Strukturvorschlag **44** wird jedoch durch das UV-Spektrum der Verbindung wesentlich gestützt: Man beobachtet Maxima bei 229, 308 und 318 nm sowie ein Minimum bei 269 nm.

Ein derartiges Spektrum ist charakteristisch für Indolalkaloide mit einem Ulein-Chromophor (**46**) [82] wie z.B. das Apparicin (**47**) (vgl. S. 209).



46



47

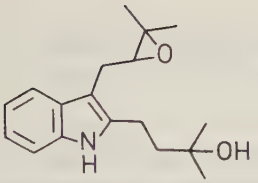
Vergleicht man die ^{13}C-NMR-Daten von **44** (Tab. 9) mit den entsprechenden Werten von Appariçin (**47**), so zeigt sich ebenfalls gute Übereinstimmung. Lediglich die Resonanz des C-2 erscheint in **44** bei etwas höherem Feld. Für dieses Kohlenstoffatom sollte man jedoch wegen der strukturellen Unterschiede zwischen den Verbindungen die größte Abweichung erwarten können.

Die Resonanzen des aus **44** durch katalytische Hydrierung erhaltenen Dihydroprodukts **48** korrelieren hingegen vollständig mit den Daten anderer 2,3-substituierter Indolalkaloide wie z.B. dem Corynanthein (**49**) (Tab. 9).

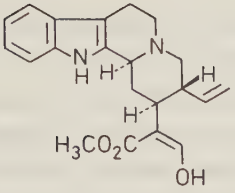
Tab. 9. ^{13}C-NMR-Daten des Indolteils von 2,3-Hexalobin E (**44**), Appariçin (**47**) [83], **48** und Corynanthein (**49**) [84]; (δ in ppm)

C-Atom	**44**	**47**	**48**	**49**
C-2	132.3	135.7	135.5	135.2
C-3	111.8	111.1	107.5	107.4
C-3a	129.0	129.0	128.7	127.4
C-4	119.0[a]	118.6[a]	118.1[a]	117.9
C-5	119.7[a]	119.3[a]	121.1[a]	120.9
C-6	122.9[a]	123.0	119.3[a]	119.0
C-7	110.5	110.2	110.4	110.8
C-7a	136.4	137.8	136.6	136.2

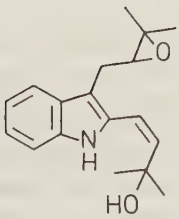
[a]: Werte sind ggf. untereinander vertauschbar



48



49



50

Gegenüber **44** wird für **48** eine Tieffeldverschiebung des C-2 um 3.2 ppm beobachtet. Dieser Effekt auf das durch die ungesättigte Seitenkette substituierte Kohlenstoffatom entspricht in Richtung und Größe der bei der Hydrierung von **41** (zum Dihydroprodukt **42**) eingetretenen Verschiebung des C-5 (vgl. Tab. 8, S. 55).

Da außerdem für das C-3 im Zuge der Hydrierung der Doppelbindung eine Hochfeldverschiebung beobachtet wird, bestätigt diese Situation eindeutig die Konstitution **44**.

(Z)-2,3-Hexalobin E (**50**)

Aus einem der untersuchten Petroletherextrakte von Hexalobus crispiflorus (Lieferung I; auf die Unterschiede im Alkaloidgehalt zwischen den einzelnen Pflanzenchargen wird im Abschnitt 2.1.8.1 genauer eingegangen) konnte in nur geringer Menge (5 mg) eine Verbindung isoliert werden, deren UV- und Massenspektrum mit den Spektren von **44** übereinstimmten.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 24) ist aber gegenüber **44** nicht nur eine veränderte Resonanzlage und eine kleinere Kopplungskontante (J= 13 Hz) der Doppelbindungsprotonen festzustellen, sondern es fällt auch die starke Tieffeldverschiebung des NH-Signals nach fast 11 ppm auf. Da im übrigen sehr große Ähnlichkeit mit dem Spektrum von **44** besteht, lassen sich die spektroskopischen Befunde damit erklären, daß es sich um die Z-isomere Verbindung **50** handelt.
Die starke Entschirmung des NH wird offensichtlich durch die

Z-Konfiguration der Doppelbindung bedingt. Möglicherweise ist eine Wechselwirkung des Sauerstoffatoms mit dem NH (Wasserstoffbrücke) für diesen Effekt verantwortlich.

Bei der Aufnahme des abgebildeten ^{1}H-NMR-Spektrums trat eine teilweise Veränderung der Probe ein. Die im Spektrum erkennbaren Signale des Umwandlungsprodukts stimmen genau mit den Resonanzen von **44** überein. Die DC-Untersuchung der Probe nach der Messung zeigte, daß das Umwandlungsprodukt in Lauf- und Färbeverhalten mit **44** identisch war. Eine von vornherein bestehende Verunreinigung der Probe mit **44** kann wegen des deutlichen Polaritätsunterschieds zwischen beiden Verbindungen ausgeschlossen werden.

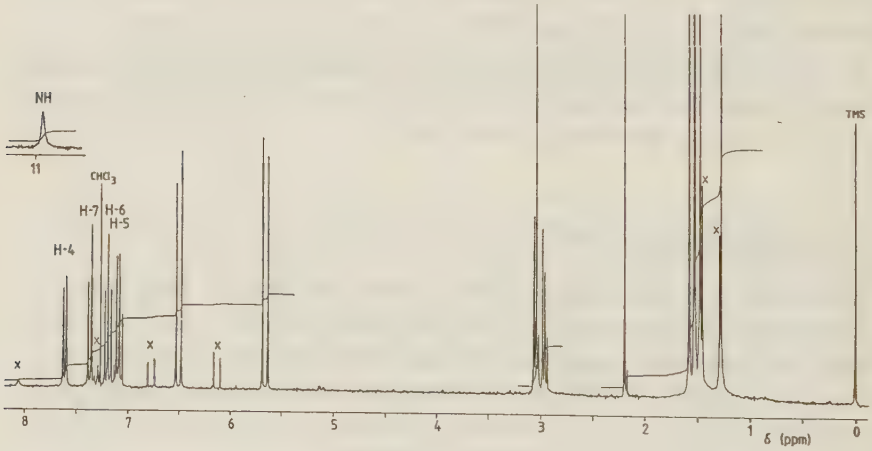


Abb. 24. ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz) von (Z)-2,3-Hexalobin E (**50**) (x : Resonanzen von **44**)

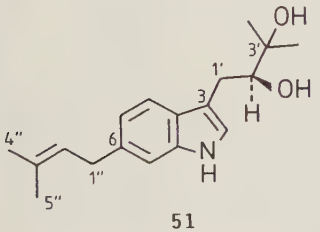
Durch diese "chemische Korrelation" wurden die Strukturen **50** und **44** zusätzlich bestätigt.

Für gezielte Isomerisierungsversuche waren die von beiden Verbindungen angefallenen Mengen nicht ausreichend. Eine Umwandlung von **44** in **50** bei der in Lösung auftretenden Zersetzung von **44** (s. S. 83) konnte in keinem Fall beobachtet werden.

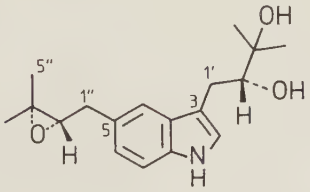
2.1.2.10. Hexalobine mit 1,2-Diol-Struktur

Aufgrund ihrer verhältnismäßig hohen Polarität wurden die nachstehend beschriebenen Verbindungen durch die Extraktion mit Petrolether nur teilweise erfaßt: **51** und **52** wurden außer im Petroletherextrakt auch in der Methylenchloridfraktion des Methanolextrakts aufgefunden; **53** war dagegen nur in der Methylenchloridfraktion enthalten (vgl. S. 23).

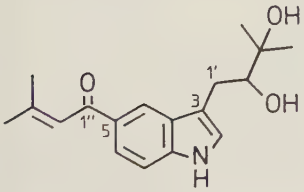
Gemeinsames Strukturmerkmal dieser drei optisch aktiven Verbindungen ist ein 2,3-Dihydroxy-3-methylbutyl-Substituent (**54**), der sich formell durch Wasseraddition aus der Epoxyprenylgruppe ableitet.



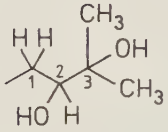
51



52



53



54

IR-spektroskopisch treten die Hydroxygruppen jeweils durch Banden bei 3560 cm^{-1} in Erscheinung.

In den ^{1}H-NMR-Spektren (z.B. Abb. 25) werden für den Substituenten **54** nahezu identische Resonanzen beobachtet (Tab. 10).

Tab. 10. ^{1}H-NMR-Daten des Substituenten **54** in **51, 52** und **53** (δ in ppm); (J in Hz).

Proton	51	52	53
1-H_a	3.06 dd J_1= 14.5 J_2= 2.5	Signal ist überlagert	3.11 dd J_1= 15 J_2= 2.4
1-H_b	2.73 dd J_1= 14.5 J_2= 10.8	2.71 dd J_1= 14.5 J_2= 10.5	2.80 dd J_1= 15 J_2= 11
2-H	3.73 ddd J_1= 10.8 J_2=J_3= 2.5	3.72 ddd J_1= 10.5 J_2=J_3= 2.5	3.79 ddd J_1= 11 J_2=J_3= 2.5
2-OH	2.07 br d J = 2.5	2.11 br d J = 2.4	2.16 br d J = 2.5
3-OH	2.37 br s	2.33 br s	2.27 br s
3-$(CH_3)_2$	1.34 u. 1.31	1.34 u. 1.32	1.36 u. 1.33

Die jeweils dem Substituenten **54** zuzuordnenden Signale (C-1' - C-5') in den ^{13}C-NMR-Spektren von **51, 52** und **53** stimmen mit Literaturdaten [85] für dieses Strukturelement gut überein.

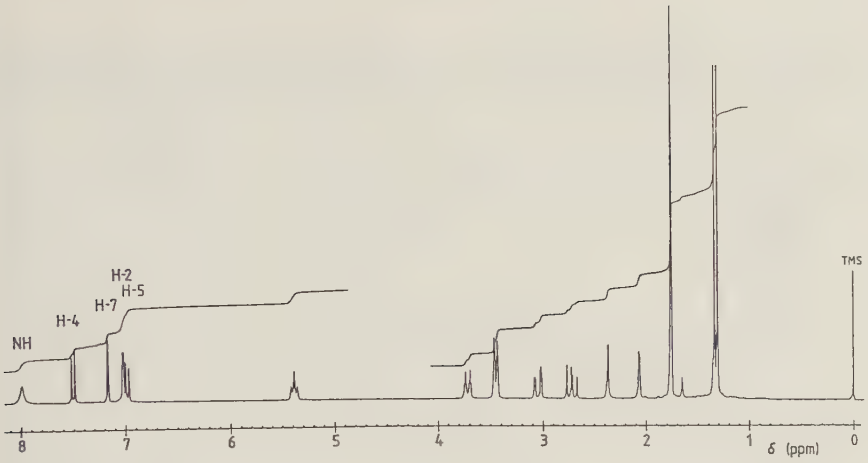


Abb. 25. ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz) von **51**

Die Massenspektren von **51**, **52** und **53** (Abb. 26) sind durch intensive Ionen bei (M - 89) ME gekennzeichnet. Diese können durch den Verlust von $C_4H_9O_2$ aus der Seitenkette nach Spaltung der 1,2-Bindung des Substituenten erklärt werden (Abb. 27).

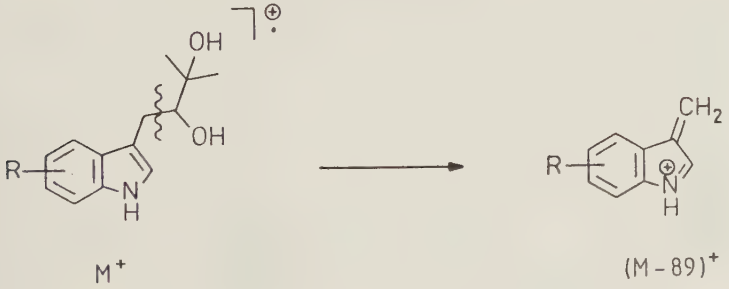


Abb. 27. Entstehung des Fragments $(M - 89)^+$ in den Massenspektren von **51**, **52** und **53**

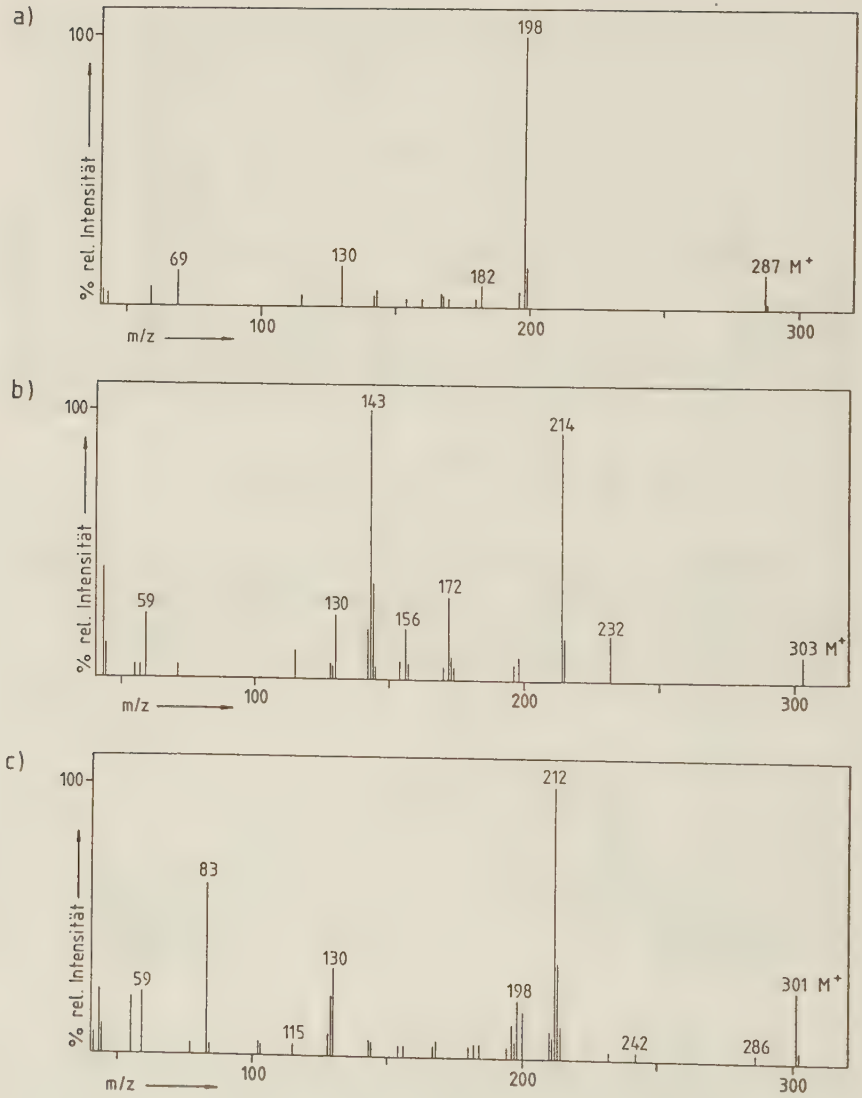


Abb. 26. Massenspektren a) von **51**, b) von **52**, c) von **53**

Die 1,2-Diole **51, 52** und **53** können als "Hydrolyseprodukte" der bereits besprochenen Hexalobine **34, 31** und **36** angesehen werden, da die Seitenkette **54** jeweils am C-3 des Indols lokalisiert ist. Im Fall von **53** ergibt sich dieser Sachverhalt bereits eindeutig aus den UV-Daten und der Lage der Indolresonanzen im ^{1}H-NMR-Spektrum, die auch für **51** und **52** jeweils mit den Daten der entsprechenden Epoxide übereinstimmen.

Bei **51** und **52** kann die Substituentenanordnung zweifelsfrei aus den ^{13}C-NMR-Spektren (Tab. 11) abgeleitet werden; die Argumentation stützt sich auch in diesem Fall auf die Methylenresonanzen der beiden (unterschiedlichen) Seitenketten (vgl. dazu S. 47): Gegenüber 3,6-Hexalobin B (**34**) bzw. 3,5-Hexalobin C (**31**) erscheint jeweils das Methylensignal (C-1") der an C-6 bzw. C-5 des Indols gebundenen Seitenketten in **51** und **52** unverändert (vgl. Tab. 5, S. 46 und Tab. 6, S. 48).
Die Resonanz des C-1' liegt in allen drei Verbindungen einheitlich bei 27.8 ppm. Gegenüber dem an C-3 gebundenen Epoxyprenylsubstituenten wird somit eine leichte Tieffeldverschiebung beobachtet.

Die 1,2-Diole **51 - 53** waren lediglich in einer der drei untersuchten Chargen von H. crispiflorus (Lieferung I) nachweisbar (vgl. Abschnitt 2.1.8, S. 104). Sie konnten auch durch saure Hydrolyse aus den entsprechenden Hexalobinen präparativ dargestellt werden (Abschnitt 2.1.4, S. 84). Für **51** und **52** ist jeweils die absolute Konfiguration angegeben, die anhand der in den Abschnitten 2.1.4 und 2.1.5 geschilderten Experimente ermittelt wurde.
Die Möglichkeit einer Entstehung der 1,2-Diole als Artefakte im Zuge der Aufarbeitung wird im Abschnitt 2.1.8.2 (S. 108) diskutiert.

Tab. 11. ^{13}C-NMR-Daten von **51**, **52** und **53**; (δ in ppm)

C-Atom	Multiplizität*	**51**	**52**	**53**
C-2	d	122.5[a]	123.1[a]	124.1[a]
C-3	s	112.1	112.2	114.5
C-3a	s	125.6	127.7	127.3
C-4	d	118.5[a]	118.4[a]	122.0[a]
C-5	d	120.5[a]	129.0	131.4
C-6	s	136.1	123.2[a]	120.6[a]
C-7	d	110.6	111.3	111.0
C-7a	s	137.0	135.4	138.9
C-1'	t	27.8	27.8	27.7
C-2'	d	77.5	77.6	77.8
C-3'	s	72.6	72.5	72.7
C-4'	q	26.4[b]	26.5[b]	26.5[b]
C-5'	q	23.7[b]	23.8[b]	23.9[b]
C-1"	t	34.5	35.5	192.2
C-2"	d	124.0	65.1	122.8[a]
C-3"	s	132.0	58.6	154.2
C-4"	q	25.7	24.8	27.7
C-5"	q	17.7	18.9	21.0

* im off-resonance-Spektrum von **51**

[a,b]: Werte sind ggf. untereinander vertauschbar

2.1.2.11. Ein Hexalobin mit 1,3-Diol-Struktur

Die Verbindung **55** verhielt sich chromatographisch ähnlich wie **51**, zeigte jedoch ein deutlich verschiedenes Färbeverhalten mit Anisaldehydreagenz (spontan zitronengelb).

Das UV-Spektrum stimmte mit dem Spektrum von **51** überein. Im IR-Spektrum trat ebenfalls eine Hydroxyl-Bande bei 3560 cm^{-1} auf.

Aus dem Massenspektrum (Abb. 28) ist ersichtlich, daß eine zu **51** isomere Verbindung ($C_{18}H_{25}NO_2$) vorliegt. Bezüglich des Fragmentierungsverhaltens besteht jedoch keine Übereinstimmung. Besonders auffällig ist der Basispeak bei m/z 211, da dieses ungeradzahlige Fragment im Zuge einer Umlagerungsreaktion entstehen muß.

Anhand des ^{1}H-NMR-Spektrums (Abb. 29) und der ^{13}C-NMR-Daten (Tab. 12, S. 73; vgl. Tab. 11, S. 68) ließ sich das 3,6-disubstituierte Indolsystem mit einer Prenylgruppe an C-6 ableiten.

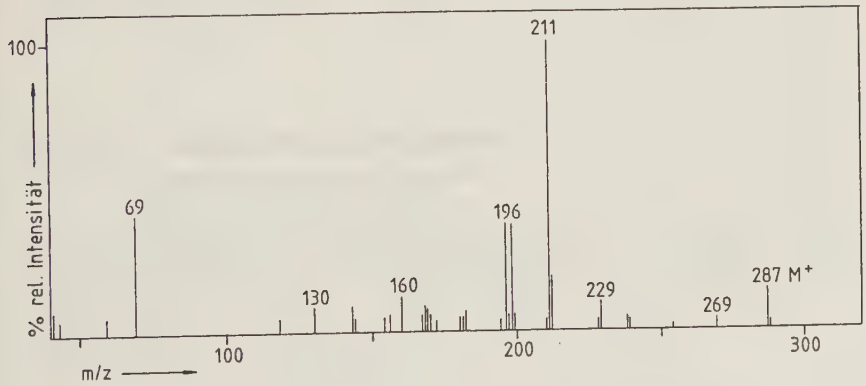
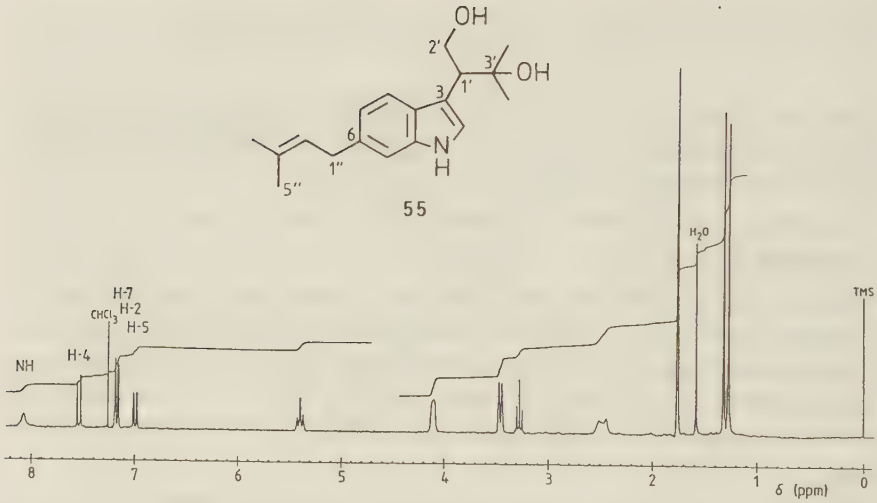


Abb. 28. Massenspektrum von **55**

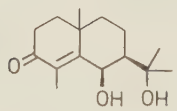


55

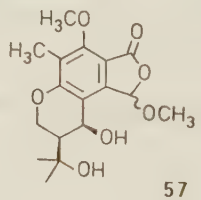
Abb. 29. ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz) von **55**

Die weitere Analyse des ^{1}H-NMR-Spektrums unter Berücksichtigung von Doppelresonanz- und H/D-Austausch-Experimenten führte zum Strukturvorschlag **55**, der auch mit dem ^{13}C-NMR-Spektrum im Einklang steht.

Aus **55** erklärt sich weiterhin der leichte Verlust von 76 ME im Zuge des MS-Zerfalls durch "gleichzeitige" Abspaltung von Wasser und Aceton aus einem sechsgliedrigen Übergangszustand (Abb. 30). Ein entsprechendes - durch metastabile Obergänge belegtes - Fragmentierungsverhalten zeigen z.B. auch die Verbindungen **56** [86] und **57** [87], die ein vergleichbares Strukturelement enthalten.



56



57

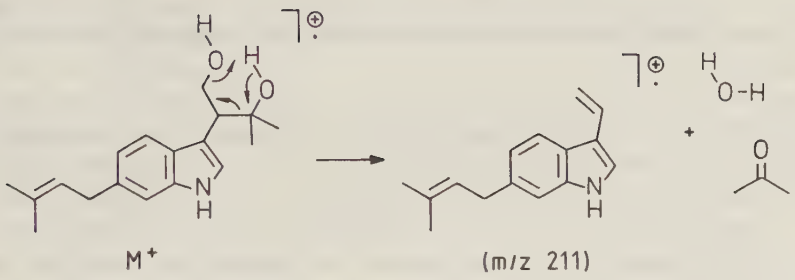


Abb. 30. MS-Fragmentierung von **55**

Die Struktur des Substituenten am C-3 ist im Hinblick auf die bisher besprochenen Verbindungen recht ungewöhnlich, da die "Isopren-Einheit" nicht mehr endständig substituiert ist. Für diesen Sachverhalt konnten wir im Verlauf der weiteren Untersuchungen eine mechanistische Erklärung finden (s. Abschnitt 2.1.4).

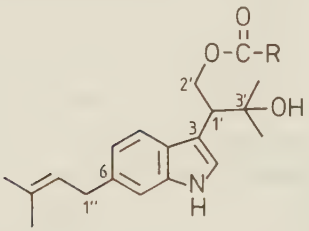
2.1.2.12. Fettsäureester von Hexalobinen mit 1,3-Diol-Struktur

Die Verbindungen **58, 59** und **60** sowie die etwas polareren Verbindungen **61, 62** und **63** fielen nach den üblichen chromatographischen Trennoperationen (s. S. 21) in zwei jeweils einheitlich erscheinenden Fraktionen an. Ihre Isolierung war nur durch HPLC dieser Fraktionen an RP-18 möglich.

In den IR-Spektren von **58 - 63** wurden neben der NH-Bande des Indols jeweils eine Hydroxyl-Bande bei 3560 cm^{-1} und eine Carbonyl-Absorption bei 1720 cm^{-1} beobachtet. Die letztere ließ auf

eine Esterfunktion schließen, was mit einem Signal bei 173.8 ppm in den ^{13}C-NMR-Spektren dieser Verbindungen in Übereinstimmung war.
Die UV-Spektren von **58** - **60** bzw. **61** - **63** sind jeweils identisch. Diese Feststellung gilt auch für die Resonanzen im Aromatenbereich der ^{1}H-NMR-Spektren (Abb. 31). Sie lassen erkennen, daß in **58** - **60** ein 3,6-disubstituiertes und in **61** - **63** ein 3,5-disubstituiertes Indol vorliegt. Unter Einbeziehung der ^{13}C-NMR-Daten (Tab. 12) ergab die weitere Analyse der ^{1}H-NMR-Spektren, daß in **58** - **60** ein Prenylsubstituent am C-6 lokalisiert ist, während die Ester **61** - **63** eine Epoxyprenylgruppe in Position 5 des Indols aufweisen.

Die in den ^{13}C-NMR-Spektren von **58** - **60** bei gleicher chemischer Verschiebung auftretenden 18 Resonanzen des Indols und der beiden C_5-Seitenketten stimmen weitgehend mit den ^{13}C-NMR-Daten des 1,3-Diols **55** überein (Tab. 12). Es handelt sich demnach bei diesen Verbindungen um O-Acylderivate von **55**.



58 : R = CH_2-$(CH_2)_{13}$-CH_3

59 : R = CH_2-$(CH_2)_6$-CH=CH-$(CH_2)_6$-CH_3

60 : R = CH_2-$(CH_2)_6$-CH=CH-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_4$-CH_3

In **61** - **63** liegen, wie die Übereinstimmung bei den ^{13}C-Resonanzen (Tab. 12) des acylierten Substituenten an C-3 zeigt, entsprechende Ester des nicht im Extrakt aufgefundenen 1,3-Diols **64** (vgl. S. 90) vor.

Tab. 12. ^{13}C-NMR-Daten des 1,3-Diols **55** und der Fettsäureester **58** und **61** (ohne die Resonanzen der Acylreste); (δ in ppm)

C-Atom	**55**	**58**	**61**
C-2	121.8[a]	121.8[a]	122.7[a]
C-3	113.6	113.7	113.6
C-3a	126.3	126.5	128.7
C-4	119.1[a]	119.4[a]	119.2[a]
C-5	120.8[a]	120.8[a]	129.3
C-6	136.3	136.1	123.3[a]
C-7	110.4	110.3	111.2
C-7a	136.3	136.5	134.9
C-1'	48.1	46.6	46.4
C-2'	64.3	65.1	65.1
C-3'	74.3	72.6	72.7
C-4'	29.2[b]	28.3[b]	28.4[b]
C-5'	27.2[b]	28.1[b]	28.2[b]
C-1"	34.5	34.5	35.6
C-2"	123.8	123.9	65.1
C-3"	132.1	132.0	58.6
C-4"	25.8	25.7	24.9
C-5"	17.8	17.8	19.1

[a,b]: Werte sind ggf. untereinander vertauschbar

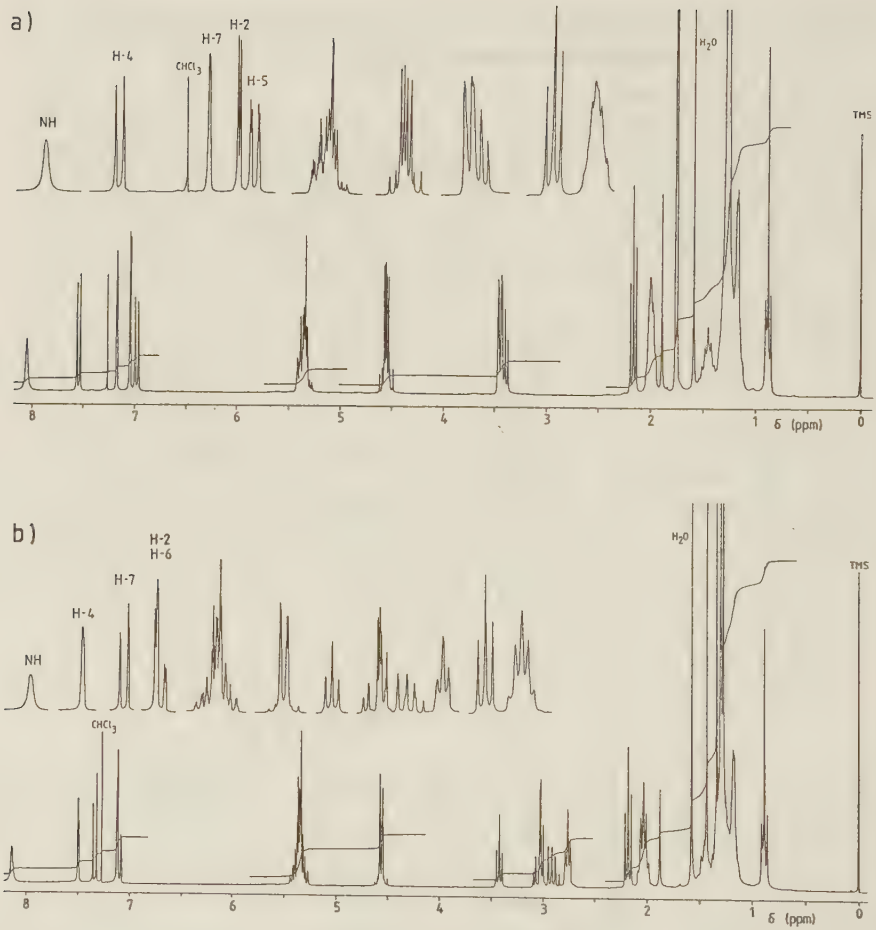
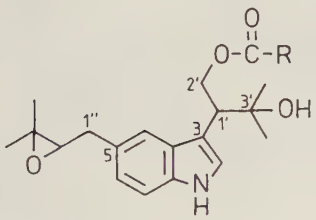
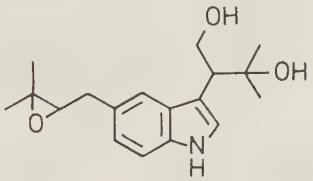


Abb. 31. ^{1}H-NMR-Spektren (250 MHz) a) von **60**; b) von **62**

Die Veresterung an der primären - und nicht an der tertiären - Hydroxylfunktion von **55** bzw. **64** folgt aus den ^{1}H-NMR-Spektren: Die Methylenprotonen der Seitenkette an C-3 werden jeweils durch

die Acylierung zu tieferem Feld verschoben und bilden den AA'-Teil (bei 4.55 ppm) eines AA'X-Systems [88].
Neben der geminalen Kopplung (J= 11 Hz) zeigen diese Signale die vicinalen Kopplungen zum Methinproton am C-1', das wegen der geringen Differenz zwischen den beiden Kopplungskonstanten als Triplett bei 3.40 ppm erscheint.





64

61 : R = CH_2-$(CH_2)_{13}$-CH_3

62 : R = CH_2-$(CH_2)_6$-CH=CH-$(CH_2)_6$-CH_3

63 : R = CH_2-$(CH_2)_6$-CH=CH-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_4$-CH_3

Strukturbestimmung der Fettsäurereste

Die EI-Massenspektren von **58** - **63** lassen keine Aussagen über die Größe der Gesamtmoleküle und damit über die Art der Säurereste zu, da unter diesen Meßbedingungen keine Molekülionen erkennbar sind (Abb. 32). Base peak ist in den Spektren von **58** - **60** (wie bei **55**) das Fragment bei m/z 211 und in den Spektren von **61** - **63** das analoge, um den Epoxidsauerstoff schwerere Fragment bei m/z 227. Offensichtlich tritt auch bei diesen Acylderivaten die für **55** diskutierte Umlagerungsreaktion - in diesem Fall unter Abspaltung der Säure - ein.

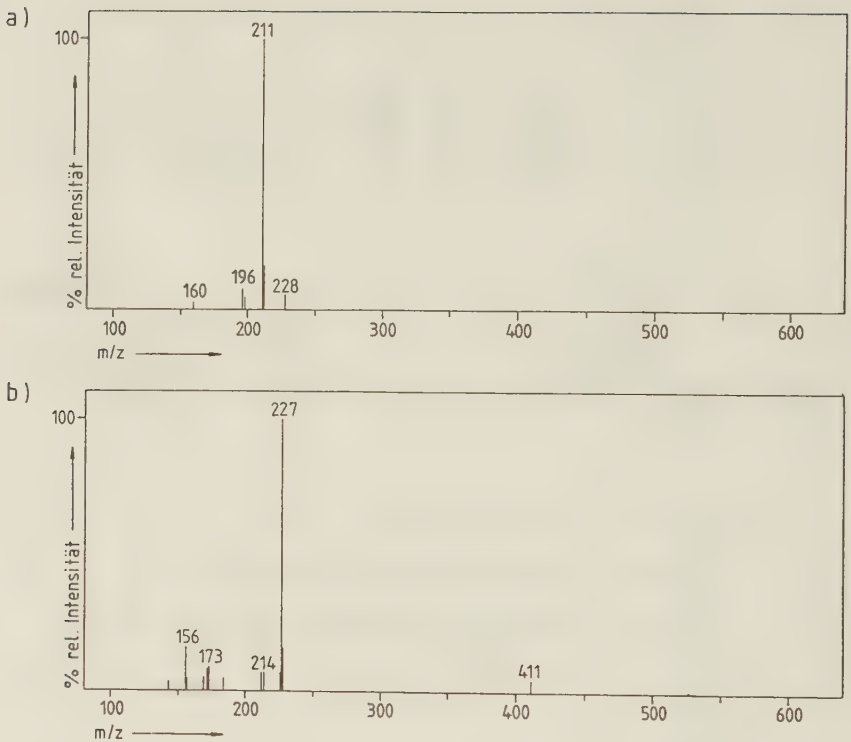


Abb. 32. EI-Massenspektren a) von **60**; b) von **61**

Durch direkte chemische Ionisation (DCI-MS) mit Reaktandgas Ammoniak erhielten wir Spektren (Abb. 33) mit Quasi-Molekülionen $(M+NH_4)^+$, während bei Verwendung von Isobutan eine Protonierung unter anschließender Wasserabspaltung zu $(M+H-H_2O)^+$-Ionen erfolgte.

Die sich aus diesen Messungen ergebenden Molekulargewichte und daraus ableitbaren Elementarzusammensetzungen der Säurereste sind in Tab. 13 aufgeführt; man erkennt, daß **58** und **61**, **59** und **62** sowie **60** und **63** jeweils gleiche Fettsäurereste enthalten.

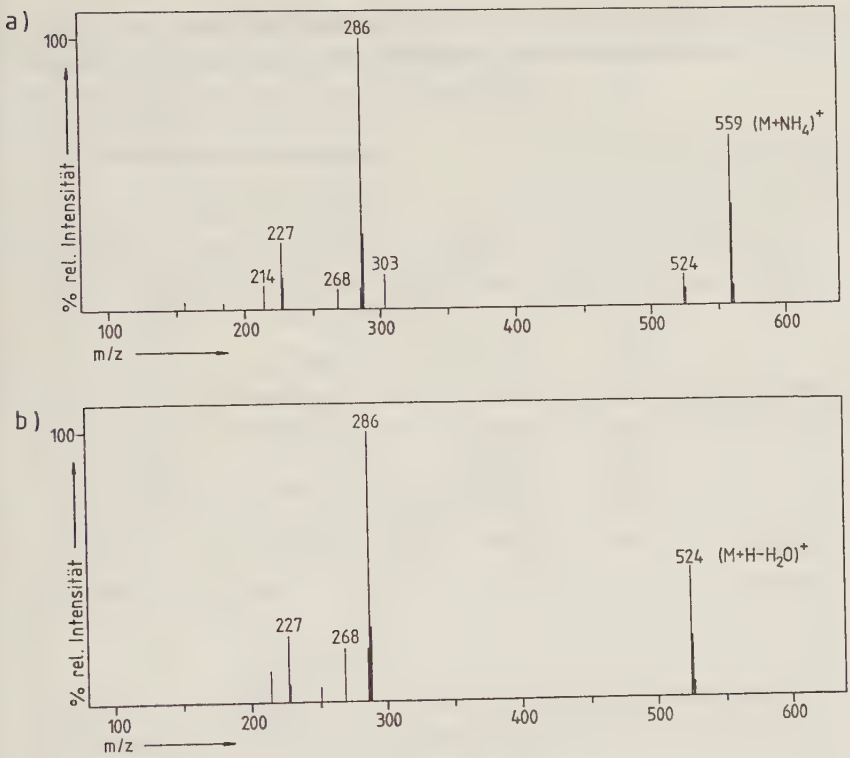


Abb. 33. DCI-Massenspektren von **61** a) Reaktandgas Ammoniak
b) Reaktandgas Isobutan

In Übereinstimmung mit den ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren handelt es sich in **58** und **61** um einen gesättigten Rest. Da in den Spektren keine Signale auftreten, die auf eine Verzweigung der Kette schließen lassen, sollte ein Palmitinsäureester vorliegen. Die Richtigkeit dieser Überlegung wurde durch Ethanolyse von **58** und anschließenden Nachweis des gebildeten Palmitinsäureethylesters durch GC- und GC/MS-Untersuchung gezeigt.

Tab. 13. Ermittlung der Fettsäurezusammensetzungen aus DCI-MS-Daten der Ester **58** - **63**

Verbindung	$(M+NH_4)^+$	M	Elementarzusammensetzung insgesamt	für R
58	543	525	$C_{34}H_{54}NO_3$	$C_{15}H_{31}$
59	567	549	$C_{36}H_{54}NO_3$	$C_{17}H_{31}$
60	569	551	$C_{36}H_{56}NO_3$	$C_{17}H_{33}$
61	559	541	$C_{34}H_{54}NO_4$	$C_{15}H_{31}$
62	583	565	$C_{36}H_{54}NO_4$	$C_{17}H_{31}$
63	585	567	$C_{36}H_{56}NO_4$	$C_{17}H_{33}$

Den Massenspektren zufolge ist der in **59** und **62** enthaltene C_{18}-Fettsäurerest zweifach ungesättigt. In den ^{1}H-NMR-Spektren (Abb. 31, S. 74) treten dementsprechend Signale von vier dem Säurerest zuzuordnenden Protonen bei 5.35 ppm und im ^{13}C-NMR-Spektrum vier "zusätzliche" Resonanzen im Doppelbindungsbereich auf.

In den ^{1}H-NMR-Spektren wird außerdem ein verbreitertes Triplett (2H) bei 2.76 ppm beobachtet. Ein solches Signal kann für eine von zwei Doppelbindungen flankierte Methylengruppe erwartet werden [89].

Dieses Strukturelement weist unter den natürlichen zweifach ungesättigten C_{18}-Fettsäuren die Linolsäure (**65a**) auf. Anhand der in Tab. 14 aufgeführten Literaturwerte [90] ist zu erkennen, daß sich die vier konfigurationsisomeren 9,12-Octadecadiensäuren (**65a** - **65d**) ^{13}C-NMR-spektroskopisch gut unterscheiden lassen.

Da die Resonanzen des Fettsäureteils von **59** und **62** mit den Daten von **65a** übereinstimmen, muß in diesen Verbindungen ein Linolsäurerest mit 9Z,12Z-Konfiguration vorliegen.

Tab. 14. ^{13}C-NMR-Daten von **59** bzw. **62**, sowie von 9,12(Z,Z)-, 9(Z),12(E)-, 9(E),12(Z)- und 9,12(E,E)-Linolsäuremethylester (**65a - 65d**) [90]; (δ in ppm)

C-Atom	**59/62**	**65a**	**65b**	**65c**	**65d**
C-18	14.0	14.1	14.0	14.1	14.1
C-17	22.5	22.7	22.6	22.7	22.6
C-16	31.5	31.7	31.5	31.6	31.5
C-15	29.3	29.4	29.3	29.4	29.3
C-14	27.2	27.3	32.6	27.2	32.6
C-13	130.2	130.2	130.9	130.5	131.2
C-12	127.9	128.1	128.4	127.8	128.7
C-11	25.7	25.7	30.5	30.5	35.7
C-10	128.1	128.2	127.9	128.6	128.8
C-9	130.1	130.0	130.4	130.8	131.0
C-8	27.2	27.3	27.1	32.6	32.6
C-7	29.6	29.7	29.6	29.6	29.5
C-6	29.0	29.3	29.2	29.0	29.0
C-5	29.0	29.3	29.2	29.2	29.2
C-4	29.0	29.3	29.2	29.2	29.2
C-3	24.9	25.0	25.0	25.0	25.0
C-2	34.4	34.1	34.1	34.2	34.1
C-1	173.7	174.1	174.3	174.2	174.3

Der C_{18}-Fettsäurerest in **60** und **63** ist einfach ungesättigt. Da aus Annonaceen gewonnene Öle neben Linolsäure auch vorwiegend Ölsäure (= 9(Z)-Octadecensäure) enthalten [38], wurde überprüft, ob es sich bei **60** und **63** um Ester dieser Säure handelt:

Aus den ^{13}C-NMR-chemischen Verschiebungen der C-Atome an der Doppelbindung konnte aufgrund der völligen Übereinstimmung mit Literaturdaten [91] die Z-Konfiguration abgeleitet werden. Dies ist möglich, da bei E-Konfiguration eine zwar nicht sehr ausgeprägte, aber trotzdem eindeutige Verschiebung beider Signale (etwa 0.5 ppm) nach tieferem Feld beobachtet wird [91]. Dagegen läßt die Komplexität der Doppelbindungsresonanzen eine Bestimmung der Konfiguration anhand der Kopplungskonstanten im ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 31) nicht zu.

Die ^{13}C-NMR-Spektren der isomeren Octadecensäuren mit Z-konfigurierter Doppelbindung in Position 8, 9 oder 10 unterscheiden sich allerdings untereinander nur geringfügig [92], so daß die Festlegung der Doppelbindung auf die Position 9 (= Ölsäure) in diesem Fall nicht durch Vergleich mit den Literaturdaten der Ölsäure bzw. des Ölsäuremethylesters getroffen werden konnte.

Ein unter den gleichen Meßbedingungen aufgenommenes ^{13}C-NMR-Spektrum von Ölsäuremethylester stimmte jedoch mit den Resonanzen des Fettsäureteils von **60** und **63** genau überein. Zudem ergab die Methanolyse von **60** ein Produkt, das sich bei GC/MS-Untersuchung mit Ölsäuremethylester identisch erwies.

2.1.3. Chemische Stabilität der Hexalobine

Die voranstehend beschriebenen Verbindungen waren in unterschiedlichem Maß chemisch stabil.
Neben der Säurelabilität der Epoxidgruppen, auf die im folgenden Abschnitt eingegangen werden soll, stehen offensichtlich Oxidationsprozesse im Vordergrund. Betroffen sind dabei besonders die Verbindungen mit Prenylsubstituenten. Unter diesen waren die Hexalobine A (**26** und **29**) und das 3,6-Hexalobin B (**34**), die in kristalliner Form erhalten wurden, in Substanz relativ stabil.

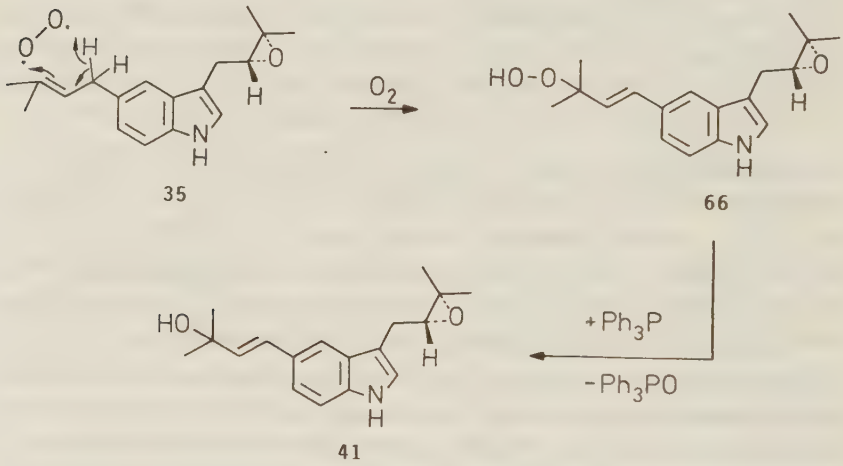
Als ausgesprochen instabil erwies sich dagegen das in öliger Form angefallene 3,5-Hexalobin B (**35**), das sich als Reinsubstanz bei -20°C innerhalb weniger Stunden erheblich zersetzte. Das dabei entstandene Hauptzersetzungsprodukt zeigte auf der DC-Platte mit Ammoniumthiocyanat/Eisen-II-sulfat-Reagenz [93] eine Farbreaktion, die auf das Vorliegen eines Peroxids deutete.

Beim Versuch der Isolierung durch Säulenchromatographie an Kieselgel zersetzte sich diese Verbindung jedoch vollständig. Durch Gelchromatographie an PVA-500 konnte das primäre Hauptzersetzungsprodukt zwar von **35** abgetrennt, aber nicht in völlig reiner Form erhalten werden; denn die abgetrennte Substanz veränderte sich in Lösung weiter.

Trotzdem konnte aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum dieser Verbindung aufgrund der Ähnlichkeit mit dem Spektrum des 3,5-Hexalobin E (**41**) der Schluß gezogen werden, daß offenbar eine Oxidation an der Prenylgruppe unter Allylumlagerung zum Hydroperoxid **66** eingetreten war (Abb. 34): So wurden die Signale für die trans-ständigen Doppelbindungsprotonen als AB-System (J= 16.3 Hz) bei 6.77 und 6.24 ppm beobachtet, während bei den Resonanzen des epoxidierten Substituenten keine Veränderungen festzustellen waren.

Die Instabilität der Verbindung ließ eine vollständige spektroskopische Charakterisierung nicht zu. Deshalb haben wir die Hydroperoxidfunktion durch Umsetzung mit Triphenylphosphin bei

Raumtemperatur [94] chemisch nachgewiesen. Als Reduktionsprodukt fiel dabei 3,5-Hexalobin E (**41**) an. Die auf diesem Weg partialsynthetisch aus **35** gewonnene Verbindung war mit genuinem **41** identisch.



35 **66** **41**

Abb. 34. Chemische Korrelation zwischen 3,5-Hexalobin B (**35**) und 3,5-Hexalobin E (**41**)

Eine entsprechend rasch eintretende Zersetzung wurde auch für die nicht kristallisierbaren Verbindungen mit einem Prenylsubstituenten an C-6 des Indols (d.h. **51**, **55** und **58** - **60**) beobachtet. Allerdings waren in diesen Fällen keine Hauptzersetzungsprodukte faßbar. Da sich unter den Zersetzungsprodukten ebenfalls mit Ammoniumthiocyanat/Eisen-II-sulfat positiv reagierende Substanzen nachweisen ließen, vermuten wir einen analogen oxidativen Prozess.

Das 3,5-Hexalobin E (**41**) erwies sich zwar als oxidationsstabil, in methanolischer Lösung trat jedoch bei Raumtemperatur nach einigen Stunden eine unpolarere Verbindung auf. Diese Substanz wurde anhand ihrer spektroskopischen Eigenschaften als der O-Methylether **67** identifiziert.
Die leichte Umsetzung von **41** zu **67** kann durch die Stabilität des intermediär zu formulierenden Carbeniumions **68** (Abb. 35) erklärt werden.

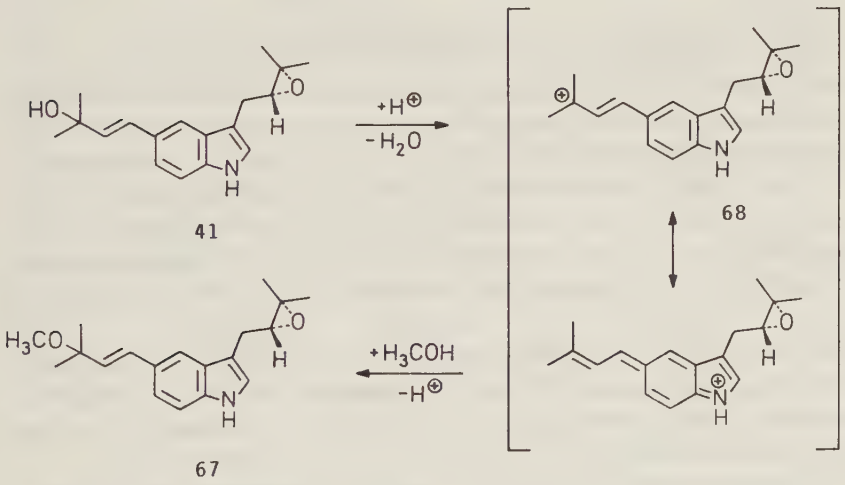


Abb. 35. Möglicher Bildungsweg für **67** aus 3,5-Hexalobin E (**41**)

Das stellungsisomere 2,3-Hexalobin E (**44**) zeigte diese Reaktion dagegen nicht, zersetzte sich jedoch aus bisher nicht geklärten Gründen in Chloroform (möglicherweise Säurespuren) sehr rasch unter Bildung mehrerer Produkte.

2.1.4. Untersuchungen zur Reaktivität der Epoxidgruppen

Mit dem Versuch die 1,2-Diole **51**, **52** und **53** aus den entsprechenden Epoxiden darzustellen, verfolgten wir zwei Ziele: Einerseits sollte als zusätzlicher Strukturbeweis die Identität der partialsynthetisch gewonnenen Verbindungen mit den isolierten Substanzen nachgewiesen werden. Zum anderen stellte sich im Hinblick auf eine potentielle Entstehung dieser Verbindungen als Artefakte die Frage, unter welchen Bedingungen eine Epoxidöffnung eintritt.

Voruntersuchungen und mechanistische Aspekte

Bei Hydrolyseversuchen unter Säurekatalyse wurde eine ausgesprochen hohe Reaktivität des 3,6-Hexalobin B (**34**) festgestellt: Bei Verwendung von 0.1%iger Schwefelsäure [95] ließ sich anhand des DC eine äußerst rasche Umsetzung unter Bildung zahlreicher Produkte nachweisen. Das erwartete Hydrolyseprodukt **51** war jedoch auch bei Zusatz geringster Säuremengen nur eine Nebenkomponente, so daß von einer präparativen Anwendung dieser Methode abgesehen wurde.
Befriedigendere Ergebnisse ergaben Umsetzungen von **34** mit wäßriger Oxalsäurelösung [96] oder verdünnter Essigsäure. Neben **51** entstand jedoch stets auch das 1,3-Diol **55** - allerdings in etwas geringerer Menge.
Bei der Behandlung von **34** mit Eisessig [97] bildete sich zusätzlich ein gegenüber **51** und **55** unpolareres Produkt, das als Acetat **69** identifiziert wurde.

Die Gesamtheit dieser experimentellen Befunde kann mit einer Nachbargruppenbeteiligung vom Indol her gut erklärt werden (Abb. 36): Nach Protonierung des Epoxidsauerstoffs führt ein nukleophiler Angriff des (reaktiven) C-3 des Indols unter Öffnung des Oxiranrings zur Zwischenstufe **70**. Die positive Ladung wird dabei vom Stickstoffatom übernommen.

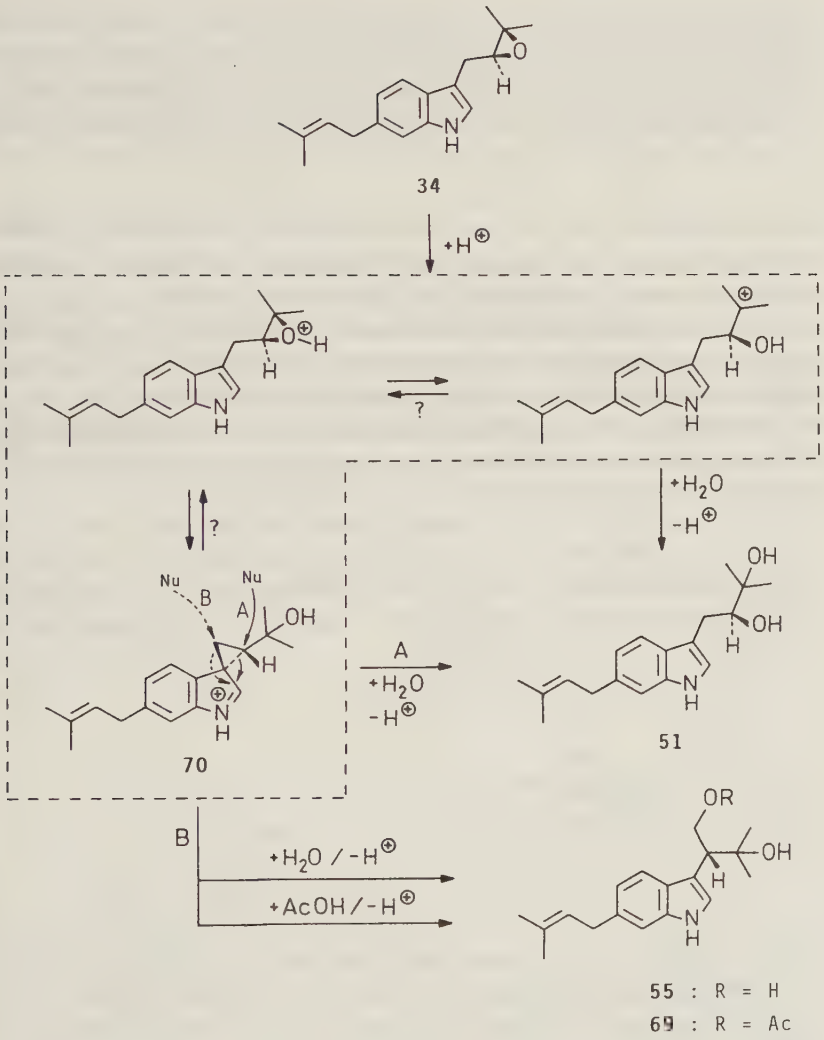
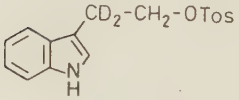


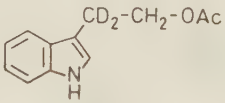
Abb. 36. Mechanistische Erklärungen zur beobachteten Reaktivität von **34** bei der säurekatalysierten Epoxidöffnung

Die Spiroverbindung **70** kann durch ein Nukleophil (in diesem Fall Wasser oder Essigsäure) nun entweder am ursprünglichen C-2 (Reaktionsweg A) oder am C-1 (Reaktionsweg B) der Seitenkette angegriffen werden, wobei sich der Cyclopropanring unter Rückbildung des Indols öffnet, und entweder **51**, **55** oder **69** entstehen.

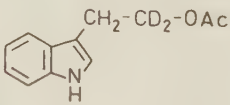
Diese Umlagerung im Zuge der säurekatalysierten Öffnung von Oxiranringen, die sich in β,γ-Stellung zum C-3 eines Indols befinden, ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.
Über den zur Erklärung herangezogenen Spiroindoleninium-Mechanismus gibt es allerdings zahlreiche Untersuchungen [98-100]. So wurde beispielsweise bei der Acetolyse des deuterierten Tosylats **71** ein 1:1-Gemisch der Acetate **72** und **73** erhalten. Nach Umsetzung von **71** mit Kalium-t-butylat konnte sogar das Spiroindolenin **74** isoliert und spektroskopisch untersucht werden [98].



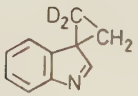
71



72



73



74

Die nachstehend beschriebenen Versuche dienten vor allem der Darstellung von verschiedenen Derivaten mit 1,2-Diol-Struktur, die zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der Hexalobine von besonderer Wichtigkeit waren (Abschnitt 2.1.5). Daneben wurden die Reaktivität und die Umlagerungsneigung unterschiedlich substituierter Hexalobine (auch im Hinblick auf die Artefaktfrage) studiert.

Für Experimente, die ausschließlich auf eine Herstellung von Diolen zielten, erwies sich die Katalyse mit Oxalsäure als Methode der Wahl, da diese relativ starke organische Säure im Gegensatz zur Essigsäure nicht als Nukleophil reagieren kann und deshalb praktisch keine Nebenprodukte bildet.

Umsetzungen an Monoepoxiden

Wegen der bereits besprochenen Oxidationsempfindlichkeit der Verbindungen mit Prenylsubstituenten (s. Abschnitt 2.1.3) wurden außer den oben geschilderten Versuchen an 3,6-Hexalobin B (**34**) keine weiteren Untersuchungen mit **34** und dem stellungsisomeren 3,5-Hexalobin B (**35**) durchgeführt. Stattdessen wurden zur Bestimmung von Reaktivitätsunterschieden jeweils die entsprechenden (oxidationstabilen) Dihydroverbindungen (**75** und **43**) eingesetzt.

Nach Zugabe etwa des gleichen Volumens 0.1%iger wäßriger Oxalsäurelösung zu einer Lösung von Dihydro-3,6-Hexalobin B (**75**) in Aceton lief die Reaktion innerhalb von vier Stunden quantitativ ab. Als Produkte erhielt man die Diole **76** und **77** im Verhältnis 3:1 (Abb. 37).

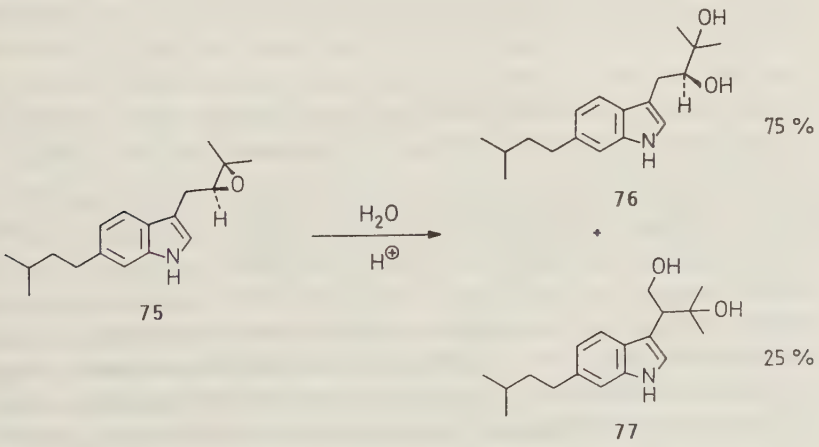


Abb. 37. Säurekatalysierte Hydrolyse von **75**

Das isomere Dihydro-3,5-Hexalobin B (**43**) war deutlich reaktionsträger. Mit 0.5%iger wäßriger Oxalsäurelösung wurde eine vollständige Umsetzung erst nach 20 Stunden erreicht. Das 1,2-Diol **78** und das umgelagerte 1,3-Diol **79** entstanden dabei im Verhältnis 10:1 (Abb. 38).

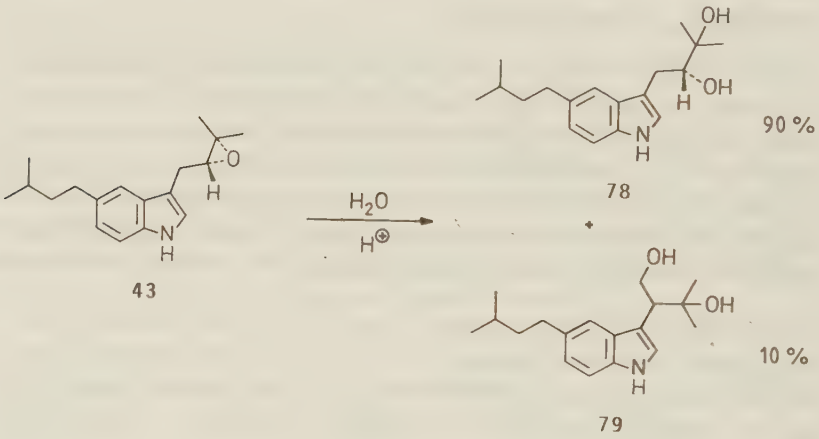
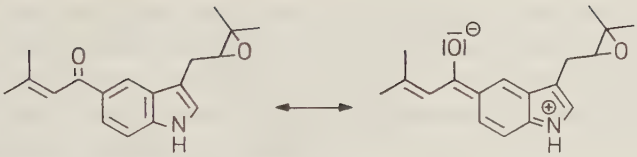


Abb. 38. Säurekatalysierte Hydrolyse von **43**

3,5-Hexalobin D (**36**) reagierte gegenüber **34** bzw. **75** und **43** unter entsprechenden Bedingungen erheblich langsamer: Bei Behandlung mit 50%iger Essigsäure bildete sich praktisch nur das 1,2-Diol **53**, das auch im Pflanzenextrakt enthalten war. Produkte mit umgelagerter Seitenkette wurden nicht beobachtet.

Dieses Ergebnis kann mit dem desaktivierenden Einfluß der zum Indolstickstoff para-ständigen Acylgruppe an C-5 erklärt werden. Der durch die Grenzstruktur **36a** zu beschreibende mesomere Effekt der Carbonylfunktion verringert die Elektronendichte im Pyrrolteil und unterdrückt damit die Nachbargruppenbeteiligung bei der Hydrolyse der Epoxidgruppe.



36 36a

Umsetzungen an den Bisepoxiden 31 und 33

Zur Partialsynthese des auch im Pflanzenextrakt vorkommenden 1,2-Diols **52** aus 3,5-Hexalobin C (**31**) mußte die Öffnung nur einer der beiden Epoxidfunktionen erreicht werden. Dazu wurde **31** in Aceton mit geringen Mengen 10%iger Essigsäure oder 0.1%iger Oxalsäure behandelt.
Unter diesen Reaktionsbedingungen bestehen offensichtlich keine ausgeprägten Reaktivitätsunterschiede zwischen den beiden Seitenketten, denn es wird neben **52** in etwa gleicher Menge das isomere 1,2-Diol **80** gebildet (Abb. 39).
Um **52** und **80** isolieren zu können, wurde die Reaktion nach etwa 50% Umsatz abgebrochen. Sie führt wegen des geringen Reaktivitätsunterschieds letztendlich zu einem gegenüber **52** und **80** deutlich polareren Endprodukt, für das die Konstitution **81** angenommen werden kann, das wir aber im Rahmen dieser Arbeit nicht isoliert und spektroskopisch untersucht haben.

Die isomeren Diole **52** und **80** waren erstaunlicherweise problemlos chromatographisch zu trennen. Während sich die ^{1}H-NMR-Spektren nur sehr wenig unterscheiden, wird im ^{13}C-NMR-Spektrum von **80** (Tab. 15) das Methylensignal (C-1") der an C-5 gebundenen Seitenkette bei 38.5 ppm beobachtet; damit ist dieses C-Atom gegenüber **31** um 3 ppm nach tieferem Feld verschoben, was aufgrund der Daten von **52** (vgl. S. 67) zu erwarten war.
Die Methylenresonanz der intakten Epoxyprenylgruppe an C-3 erscheint dagegen wie in **35** und **31** unverändert bei 25.2 ppm (s. Tab. 15; vgl. Tab. 6, S. 48 u. Tab. 11, S. 68).

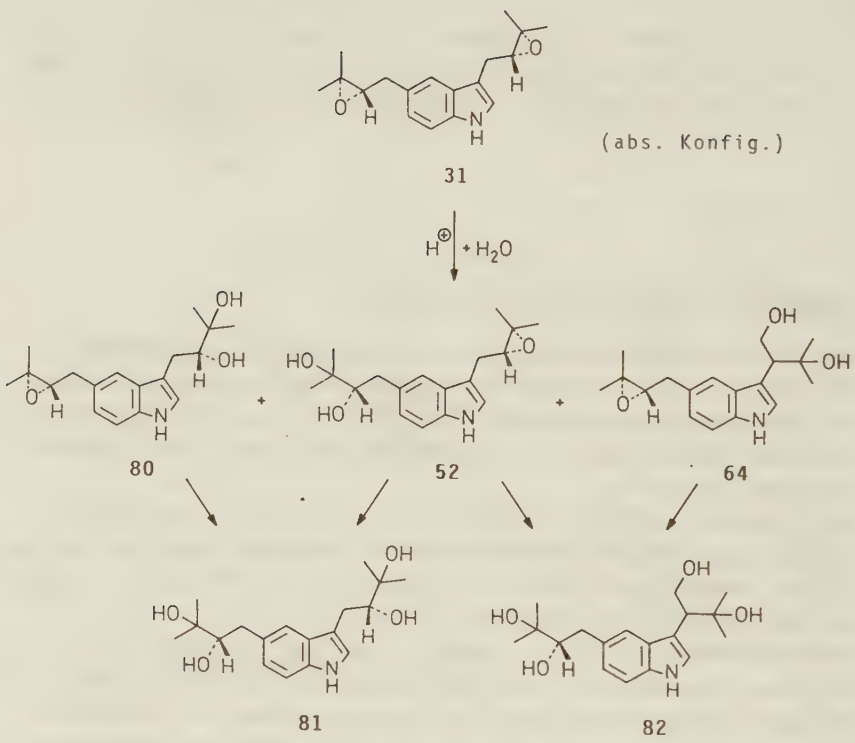
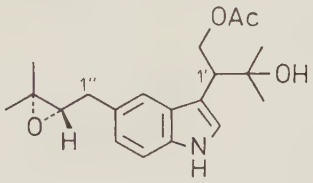


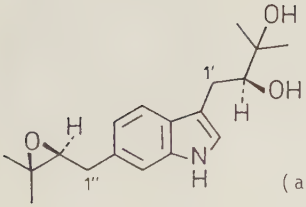
Abb. 39. Säurekatalysierte Hydrolyse von 3,5-Hexalobin C (**31**)

Neben **52** und **80** entstand in sehr viel geringerer Menge (unter 10% bezogen auf **52**) eine weitere Verbindung mit etwa gleicher Polarität, die wir wegen Substanzmangels nicht vollständig spektroskopisch untersuchen konnten. Das Massenspektrum dieser Verbindung, sowie ihr charakteristisches Färbeverhalten mit Anisaldehyd zeigen jedoch an, daß es sich um das umgelagerte Hydrolyseprodukt **64** handeln dürfte. Eine Substanz mit sehr ähnlichem Färbeverhalten (wahrscheinlich **82**) wurde auch neben dem polaren Produkt **81** beobachtet (Abb. 39).

Bei der Hydrolyse unter den oben beschriebenen Bedingungen erfolgt nur sehr wenig Umlagerung. Das umgelagerte Acetat **83** läßt sich aber als Hauptprodukt gewinnen, wenn man **31** mit Eisessig behandelt. Bei dieser Reaktion sind nur Spuren anderer Produkte im DC nachweisbar. Die Struktur von **83** wurde durch IR-, ^{1}H-NMR- und ^{13}C-NMR-Untersuchung abgesichert.

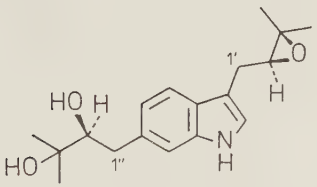


83



84

(abs. Konfig.)



85

3,6-Hexalobin C (**33**) wurde in der oben beschriebenen Weise mit Oxalsäure zu den (partiell geöffneten) 1,2-Diolen **84** und **85** umgesetzt; neben sehr wenig Umlagerungsprodukt entstanden dabei **84** und **85** etwa im Verhältnis 2:1. Diese beiden Verbindungen erwiesen sich im Gegensatz zu den 3,5-disubstituierten Isomeren **52** und **80** als äußert schwer trennbar: An Kieselgel, das sich bis dahin bei der Separierung stellungsisomerer Hexalobine und Hexalobinderivate bewährt hatte, konnte in diesem Fall nicht einmal eine Antrennung beobachtet werden. Versuche die Trennung durch HPLC an Kieselgel und verschiedenen "reversed phase"-Materialien zu erreichen blieben ebenfalls erfolglos.

Tab. 15. ^{13}C-NMR-Daten der isomeren 1,2-Diolepoxide **80**, **84** und **85**; (δ in ppm)

C-Atom	**80**	**84**	**85**
C-2	122.2[a]	122.7[a]	121.7[a]
C-3	112.3	112.5	112.5
C-3a	128.0	126.3	126.3
C-4	119.2[a]	118.9[a]	119.2[a]
C-5	129.5	120.7[a]	121.0[a]
C-6	123.6[a]	132.3	132.8
C-7	111.4	111.2	111.8
C-7a	135.4	137.1	136.8
C-1'	25.2	27.9	25.3
C-2'	79.5	77.7	79.4
C-3'	72.6	72.6	72.6
C-4'	26.5[b]	26.5[b]	26.5[b]
C-5'	24.0[b]	23.9[b]	23.9[b]
C-1"	38.5	35.6	38.6
C-2"	64.2	65.0	64.3
C-3"	58.6	58.7	58.7
C-4"	24.8	24.8	24.8
C-5"	18.9	19.0	18.9

[a,b]: Werte sind ggf. untereinander vertauschbar

Erst bei Verwendung eines durch gebundene Aminogruppen modifizierten Kieselgels konnte eine HPLC-Trennung von **84** und **85** erreicht werden *). Als Elutionsmittel diente ein Gemisch aus t-Butylmethylether und Methanol. Allerdings leistete auch dieses System im präparativen Maßstab keine Grundlinientrennung. Infolge eines ausgeprägten "tailings" des in größerer Menge (s. oben) vorhandenen **84** war eine Reindarstellung des nachfolgend eluierten **85** mit den zur Verfügung stehenden Substanzmengen nicht möglich; es konnte lediglich eine Anreicherung auf etwa 90% erreicht werden.

Da aufgrund dieser erheblichen Trennprobleme insbesonders von **85** nur sehr wenig Substanz erhalten wurde, beschränkten wir die spektroskopische Charakterisierung von **84** und **85** auf die eindeutige Strukturzuordnung für die beiden getrennten Isomeren und die Untersuchungen zur Bestimmung der absoluten Konfiguration (s. Abschnitt 2.1.5). Strukturbeweisend sind auch im Fall von **84** und **85** die ^{13}C-NMR-Daten (Tab. 15; für **85** aus dem Gemischspektrum ermittelt) und dabei besonders die Resonanzen von C-1' und C-1" (vgl. Tab. 11, S. 68).

---

*) Frau I. THIES danke ich ganz besonders für ihren Einsatz bei der Durchführung dieser Trennung.

2.1.5. Untersuchungen zur Stereochemie

Mit Ausnahme der achiralen Verbindungen **26** und **29** besitzen die aus Hexalobus crispiflorus und H. monopetalus isolierten Indolalkaloide vom Hexalobin-Typ ein oder zwei asymmetrische Kohlenstoffatome und sollten daher als Naturstoffe als reine Enantiomere vorliegen. Dieser Überlegung entspricht die bei allen in Frage kommenden Verbindungen meßbare optische Aktivität (Tab. 16).

Tab. 16. Drehwerte ($[\alpha]_D^{20}$) der Hexalobine und Hexalobin-Derivate (in Chloroform)

Verbindung		$[\alpha]_D$	Verbindung		$[\alpha]_D$
3,6-Hexalobin B	**(34)**	+9°	3,5-Hexalobin B	**(35)**	-5°
3,6-Hexalobin C	**(33)**	+16°	3,5-Hexalobin C	**(31)**	+6°
			3,5-Hexalobin D	**(36)**	+6°
			3,5-Hexalobin E	**(41)**	-4°
abgeleitete Diole und Ester:	**51**	-48°			
	55	-22°	abgeleitete Diole und Ester:		
	58	-18°		**52**	+55°
	59	-20°		**53**	+71°
	60	-20°		**61**	+30°
				62	+27°
2,3-Hexalobin E	**(44)**	+12°*		**63**	+25°

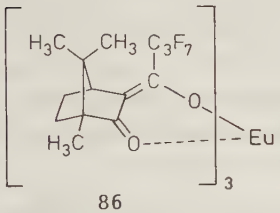
* in Methanol

Da die Drehwerte zum Teil relativ klein sind, war zu überprüfen, ob die Substanzen enantiomerenrein oder teilracemisiert vorliegen.

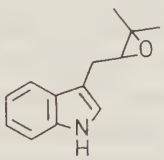
^{1}H-NMR-Untersuchungen mit optisch aktivem Shiftreagenz

Eine häufig angewandte Methode die Enantiomerenreinheit einer Verbindung zu bestimmen [101], stellt die ^{1}H-NMR-Spektroskopie unter Zusatz von optisch aktiven Verschiebungsreagenzien wie z. B. Tris[3-(heptafluoropropylhydroxymethylen)-d-campherato]europium-III (**86** = Eu(hfc)$_3$) [102] oder 2,2,2-Trifluoro-1-(9-anthryl)-ethanol [103] (s. S. 151) dar. In Gegenwart solcher chiraler Verschiebungsreagenzien können Enantiomere nicht-identische NMR-Spektren aufweisen [102].

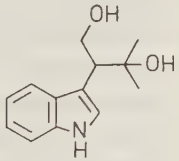
Der Europiumkomplex **86** bot sich für ^{1}H-NMR-Messungen an den monoepoxidierten Hexalobinen **34** und **35** an, da mit diesem Reagenz eine Wechselwirkung über die Epoxidgruppe, die sich direkt am Asymmetriezentrum befindet, zu erwarten war [104].



86



87



88

Um die Anwendbarkeit der Methode zu überprüfen, wurde zunächst als Modellverbindung das racemische Syntheseprodukt **87** *) vermessen. Dabei zeigte sich, daß für die beiden gut beobachtbaren Methylsinguletts bereits durch Zusatz von etwa 0.4 Mol Verschiebungsreagenz eine deutliche Aufspaltung ($\Delta\delta$ = 0.1 ppm) zu erreichen war.
Bei entsprechenden Messungen an den beiden monoepoxidierten Hexalobinen B (**34** und **35**) waren analoge Signalverschiebungen zu beobachten; eine Signalverdopplung trat jedoch nicht auf, so daß die Verbindungen als enantiomerenrein angesehen werden können.

---

*) Herrn D. FRANKE danke ich für die Überlassung der Verbindungen **87** und **88**.

Im Hinblick auf die Frage, ob es sich bei den vom 3,6-Hexalobin B (**34**) ableitbaren Diolen **51** und **55** um Artefakte handeln könnte, erschien es interessant, die enantiomere Reinheit der aus dem Extrakt isolierten und der partialsynthetisch hergestellten Verbindungen zu überprüfen und zu vergleichen.

Da der für die Bildung von **55** postulierte Umlagerungsmechanismus (s. S. 84) stereospezifisch verläuft, sollte **55** in jedem Fall enantiomerenrein sein. Dementsprechend zeigte weder das aus dem Extrakt isolierte **55** noch die partialsynthetisch hergestellte Substanz eine Signalverdopplung in Gegenwart von $Eu(hcf)_3$ (**86**), während das racemische 1,3-Diol **88** *) unter den gleichen Bedingungen eine deutliche Verdopplung der Methylresonanzen aufwies.

Für die Entstehung des 1,2-Diols **51** kommt neben dem Spiroindoleninmechanismus, der unter Retention verlaufen sollte, auch die protonenkatalysierte Epoxidöffnung ohne Nachbargruppenbeteiligung in Frage (s. Abb. 36, S. 85).
Wie GRUNDON und MC COLL [105] bei Untersuchungen an Cumarin-Derivaten mit Epoxyprenylgruppen zeigen konnten, bleibt die Konfiguration bei diesem Reaktionsverlauf ebenfalls erhalten.

In Übereinstimmung mit diesen Überlegungen konnte bei Vermessung von **51** in Gegenwart von $Eu(hcf)_3$ ebenfalls keinerlei Signalverdopplung erreicht werden.

^{13}C-NMR-spektroskopische Untersuchung

Im Fall der zweifach epoxidierten Hexalobine C (**31** und **33**) könnten theoretisch Diastereomerengemische vorliegen. Nimmt man an, daß die Konfiguration in der an C-3 lokalisierten Seitenkette wie in 3,6-Hexalobin B (**34**) bzw. 3,5-Hexalobin B (**35**) einheitlich ist, so könnte bei nicht-stereospezifischer Oxidation der zweiten Seitenkette das isolierte Material aus einem Gemisch epimerer Verbindungen bestehen.

---

*) s. Fußnote S. 95

Erhebliche Unterschiede bei den physikalisch-chemischen Eigenschaften waren für diese Diastereomere bzw. Epimere wegen der großen Distanz zwischen den beiden Chiralitätszentren nicht zu erwarten, so daß die Möglichkeit einer Auflösung mit den verwendeten chromatographischen Methoden nicht unbedingt gesichert war.
Im Rahmen der mittlerweile durchgeführten Totalsynthese des 3,6-Hexalobins C (**33**) [78] betätigten sich diese Überlegungen. Eine chromatographische Trennung des bei der Synthese angefallenen Diastereomerengemisches konnte nicht erreicht werden [106].

Spektroskopisch zeichnet sich das Syntheseprodukt **33** gegenüber dem Naturstoff durch eine Verdopplung der ^{13}C-NMR-Signale des asymmetrischen C-2 der beiden Seitenketten aus [78]. Die im Breitband-entkoppelten Spektrum bei hoher äußerer Magnetfeldstärke (100 MHz) beobachtbare Aufspaltung in zwei jeweils gleich intensive Signale ist allerdings äußerst gering ($\Delta\delta$ = 0.02 ppm).

Das aus dem Pflanzenextrakt isolierte 3,6-Hexalobin C (**33**) zeigte dagegen diese Signalverdopplung nicht; damit ist das Vorliegen eines Epimerengemisches ausgeschlossen.

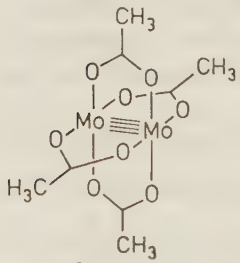
CD-Messungen - Bestimmung der absoluten Konfigurationen

Bei einer Analyse der in Tab. 16 zusammengestellten Drehwerte fällt auf, daß für die beiden stellungsisomeren Monoepoxide 3,6-Hexalobin B (**34**) und 3,5-Hexalobin B (**35**) entgegengesetzte Vorzeichen beobachtet wurden.
Sollte das Vorzeichen des Drehwertes von der Stellung der Prenylgruppe (entweder am C-5 oder C-6) nicht beeinflußt sein, wäre daraus der interessante Schluß zu ziehen, daß **34** und **35** entgegengesetzte absolute Konfigurationen besitzen.

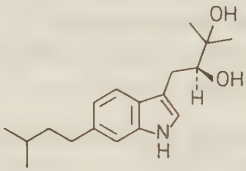
Um zu fundierteren Aussagen zu kommen, haben wir den Circulardichroismus (CD) beider Verbindungen untersucht. Tatsächlich zeigen die Maxima der CD-Kurven von 3,6-Hexalobin B (**34**) und 3,5-Hexalobin B (**35**) ebenfalls entgegengesetzte Vorzeichen.

Obwohl die gemessenen Cotton-Effekte nur gering sind, können die Spektren dahingehend interpretiert werden, daß in **34** und **35** entgegengesetzte absolute Konfigurationen vorliegen [107]. Aussagen über die absolute Konfiguration selbst sind jedoch nicht möglich, da die für die Anwendung einer Sektorregel notwendige Festlegung der Vorzugskonformation der chiralen Seitenkette nicht eindeutig ist [107].

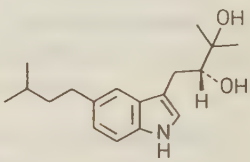
Ein indirekter Weg zur Bestimmung der absoluten Konfiguration bot sich jedoch über die Vermessung der aus **34** bzw. **35** dargestellten Dihydro-1,2-Diole **76** und **78** (s. S. 87) an. Diese 1,2-Diole eignen sich zur Komplexierung mit Dimolybdäntetraacetat (**89**) [107]. Dadurch wird die Seitenkette konformativ festgelegt, so daß sich die absolute Konfiguration aus dem Vorzeichen der CD-Kurve des Molybdatkomplexes im Bereich um 290 nm bestimmen läßt [108].



89



76



78

Im Einklang mit den CD-Untersuchungen an **34** und **35** weisen die CD-Spektren der Molybdat-Komplexe von **76** und **78** ebenfalls entgegengesetzte Cotton-Effekte auf. Aus dem Vorzeichen der CD-Bande bei etwa 300 nm kann für **76** die S-Konfiguration und für **78** die R-Konfiguration abgeleitet werden *).

*) Frau Dr. J. FRELEK und Herrn Prof. Dr. G. SNATZKE, Universität Bochum, danke ich für die Durchführung und Interpretation dieser Messungen.

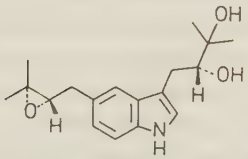
Aufgrund dieser Messungen kann mit Sicherheit davon ausgegangen werden, daß **34** und **35** entgegengesetzte absolute Konfigurationen besitzen. Da die säurekatalysierte Epoxidöffnung unter Retention erfolgt sein sollte (s. Abschnitt 2.1.4, S. 84), ergibt sich für das 3,6-Hexalobin B (**34**) S-Konfiguration und für das 3,5-Hexalobin B (**35**) R-Konfiguration.

3,5-Hexalobin E (**41**) und sein Hydrierungsprodukt **42** weisen negative Drehwerte auf. Da **41** ein gegenüber **35** stark verändertes Elektronenspektrum zeigt, lassen sich die CD-Kurven dieser beiden Verbindungen nicht vergleichen. Die Vorzeichen der Cotton-Effekte im CD-Spektrum von **42** stimmen jedoch mit den Werten von **35** überein. **41** sollte daher die gleiche absolute Konfiguration besitzen, was durch die chemische Korrelation zwischen **35** und **41** (s. Abschnitt 2.1.3, S. 82) bewiesen wurde.

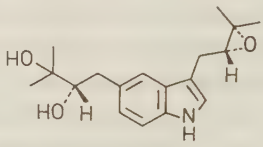
Aussagen zur absoluten Konfiguration von 3,5-Hexalobin D (**36**) sind gegenwärtig nicht möglich. Eine chemische Korrelation mit 3,5-Hexalobin B (**35**) über ein gemeinsames Derivat scheiterte bisher daran, daß mit der von **36** zur Verfügung stehenden Substanzmenge eine Reduktion zu Dehydro-3,5-hexalobin B (**43**) nicht erreicht werden konnte.
Einer Bestimmung der absoluten Konfiguration des 1,2-Diols **53** über die Molybdat-Methode steht die Störung der Komplexierung durch die Carbonylgruppe im Wege [107].

Die beiden zweifach epoxidierten Hexalobine C (**31** und **33**) haben beide einen positiven Drehwert. Ihre CD-Spektren zeigen jedoch sehr unterschiedliche Cotton-Effekte: Das zweite Asymmetriezentrum im 3,5-Hexalobin C (**31**) wirkt sich in einer Verstärkung der bei **35** beobachteten Effekte aus.
Im CD-Spektrum von 3,6-Hexalobin C (**33**) scheinen sich dagegen die Effekte der beiden Seitenketten teilweise zu kompensieren; denn es ist zwischen 300 und 250 nm kein Maximum vorhanden, während im Bereich um 230 nm wie für **34** ein negativer Cotton-Effekt auftritt.

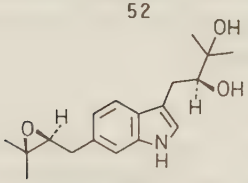
CD-Messungen an den Molybdat-Komplexen der aus **31** durch partielle Hydrolyse erhaltenen Diole **52** und **80** (s. S. 89) ergaben, daß die am C-3 lokalisierte Seitenkette wie in **78** R-Konfiguration besitzt, während die Seitenkette am C-5 des Indols S-konfiguriert ist. Diese absoluten Konfigurationen sind folglich auch den beiden Epoxyprenylgruppen im 3,5-Hexalobin C (**31**) zuzuordnen.



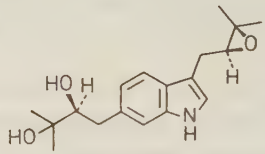
52



80



84



85

In gleicher Weise konnte gezeigt werden, daß im 3,6-Hexalobin C (**33**) in beiden Seitenketten S-Konfiguration vorliegt; denn nach Komplexierung mit Dimolybdäntetraacetat wiesen die CD-Kurven der isomeren 1,2-Diole **84** und **85** (s. S. 91) jeweils einen positiven Cotton-Effekt im Bereich um 300 nm auf.

Diese Befunde sind mit biogenetischen Überlegungen (s. Abschnitt 2.1.8.3) im Einklang, da die Konfigurationen in den Seitenketten am C-3 des Indols jeweils bei den 3,6-Hexalobinen **33** und **34** bzw. bei den 3,5-Hexalobinen **31** und **35** übereinstimmen. Aus der Tatsache, daß **33** und **34** - bei entgegengesetzter Konfiguration in der Seitenkette an C-3 - in dem am Benzolring lokalisierten Substituenten gleich konfiguriert sind, erklären sich auch die oben beschriebenen Unterschiede zwischen den CD-Spektren dieser Hexalobine.

2.1.6. Analyse des Fettsäuregehalts im Petroletherextrakt

Da sich aufgrund verschiedener Befunde Zweifel an der Genuinität der oben beschriebenen Fettsäureester **58 - 63** ergaben (s. Abschnitt 2.1.8.2), wurde überprüft, ob der Petroletherextrakt von H. crispiflorus auch die entsprechenden freien Fettsäuren enthält.
Dazu wurde ein Teil des Extrakts aus der Lieferung III mit Diazomethan umgesetzt und anschließend gaschromatographisch auf den Gehalt an Fettsäureestern untersucht *). Unter den im GC flüchtigen Substanzen konnten als eindeutige Hauptkomponenten in etwa gleicher Menge die Methylester der Palmitinsäure (20 %), der Ölsäure (25 %) und der Linolsäure (20 %) nachgewiesen werden. Im unbehandelten Petroletherextrakt waren diese Methylester dagegen nicht detektierbar. Aufgrund dieser Experimente kann davon ausgegangen werden, daß die Fettsäuren auch in freier Form im Extrakt vorhanden sind.

Die freien Fettsäuren fielen bei der ersten Säulenchromatographie des Petroletherextrakts an Aluminiumoxid in der unpolarsten Fraktion an. Dies konnte durch Behandlung dieser Fraktion, in der keine Hexalobine mit epoxidierten Substituenten enthalten waren, mit Diazomethan und anschließende GC-Analyse gezeigt werden.

---

*) Herrn Dr. H. HAHN danke ich für die Unterstützung bei der Fettsäureanalytik

2.1.7. Untersuchungen zur biologischen Aktivität

Für das aus Uvaria elliotiana isolierte 3,6-Hexalobin A (**26**) war bereits früher bei mikrobiologischen Tests gegen Mucor miehei antimykotische Wirkung festgestellt worden [109]. Deshalb wurden auch die neuen Verbindungen, soweit ausreichende Substanzmengen vorhanden waren, auf eine derartige Aktivität geprüft *).

Als Testorganismus stand uns Saprolegnia asterophora zur Verfügung. Gegen diesen Pilz war für die Mehrzahl der aus H. crispiflorus isolierten unpolaren Alkaloide im Plattendiffusionstest fungistatische Wirksamkeit nachweisbar. In Tab. 17 sind die bei Aufgabe von 150 µg Substanz gemessenen Hemmhofdurchmesser aufgeführt.

Es lassen sich deutliche Aktivitätsunterschiede zwischen den einzelnen Hexalobinen feststellen; die Aktivität der wirksamen Verbindungen liegt jedoch immer in der gleichen Größenordnung. Eine etwa entsprechende Hemmung (Hemmhofdurchmesser: 16 mm) wurde durch das (zum Vergleich mitgetestete) Antibiotikum Actidion (**90**) [110] bei einer Menge von 1.5 µg erreicht.

Obwohl anhand dieser Versuche noch keine Aussagen zu Struktur-Wirkungsbeziehungen möglich sind, läßt sich eine Korrelation zwischen der Polarität der getesteten Verbindungen und ihrer fungistatischen Aktivität feststellen.

Im Gegensatz zu der Testung gegen Mucor miehei zeigte 3,6-Hexalobin A (**26**) als unpolarste der untersuchten Verbindungen, wie auch das stellungsisomere 3,5-Hexalobin A (**29**) keine wachstumshemmende Wirkung gegen Saprolegnia asterophora.

Unsubstituiertes Indol (**24**) und die Fettsäureester **58** - **63** erwiesen sich in diesem Testsystem ebenfalls als inaktiv.

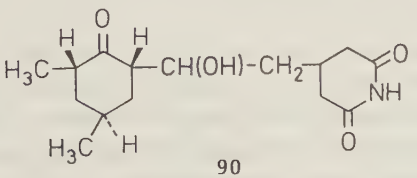
---

*) Frau H. LÜLING danke ich für die Durchführung der Plattendiffusionstests

Tab. 17. Antimykotische Aktivität der Hexalobine im Plattendiffusionstest gegen Saprolegnia asterophora

Verbindung	Hemmhofdurchmesser (mm) *	relative Bewertung
3,6-Hexalobin A (**26**)	--	-
3,5-Hexalobin A (**29**)	--	-
3,6-Hexalobin B (**34**)	8	+
3,5-Hexalobin B (**35**)	10	+
3,6-Hexalobin C (**33**)	15	++
3,5-Hexalobin C (**31**)	15	++
3,5-Hexalobin D (**36**)	15	++
3,5-Hexalobin E (**41**)	20	+++
2,3-Hexalobin E (**44**)	12	+
Diole: **51**	20	+++
52	Spur	-
53	15	++
55	20	+++

* bei Aufgabe von 150 µg Substanz in 10 µl Lösung auf eine Rondelle mit 5 mm Durchmesser; Inkubationszeit 24 h



90

2.1.8. Ergebnisse und Diskussion

2.1.8.1. Vorkommen und Gehalt der besprochenen Verbindungen in Hexalobus crispiflorus und H. monopetalus

Das untersuchte Pflanzenmaterial von H. crispiflorus (Rinde) stammte aus drei verschiedenen Chargen, die jeweils am gleichen Ort gesammelt wurden. Das erste Material (Lieferung I) traf im Sommer 1979 aus Ghana ein, die Lieferung II folgte im Juli 1980. Die dritte Charge (Lieferung III) erhielten wir zeitgleich mit dem Material von H. monopetalus Anfang 1985.

Der Anteil der aus der Rinde mit Petrolether extrahierbaren Stoffe lag für beide Pflanzen konstant bei etwa 0.5 %.

Aus den Petroletherextrakten der Rinde von H. crispiflorus wurden insgesamt 19 unpolare Indolalkaloide isoliert. Lediglich drei dieser Verbindungen waren in der Rinde von H. monopetalus nachweisbar.

Der Gehalt der isolierten Alkaloide im jeweiligen Petroletherextrakt ist in den Tabellen 18 und 19 aufgeführt (Strukturen s. S. 337).

Unterschiede zwischen den drei H. crispiflorus-Lieferungen

Vergleicht man die Konzentrationen der in allen drei Pflanzenchargen aufgefundenen Alkaloide, so fällt auf, daß sich diese zwischen der Lieferung I und der Lieferung III um den Faktor 10 unterscheiden.
Zu einem nicht unerheblichen Anteil sollten diese Unterschiede auf die im Verlauf der Untersuchung erfolgte Optimierung der Trennung und insbesonders auf eine schonendere Extraktbereitung zurückzuführen sein. Das Pflanzenmaterial der Lieferung I wurde im Soxhlet-Extraktor unter Normaldruck extrahiert, wodurch die

Tab. 18. Gehalt der Hexalobine in Petroletherextrakten von Hexalobus crispiflorus und H. monopetalus (in %)

Verbindung	Nr.	H. crispiflorus I	H. crispiflorus II	H. crispiflorus III	H. monopetalus
3,6-Hexalobin A	**26**	0.8	2.2	10.0	15.0
3,5-Hexalobin A	**29**	0.08	0.2	1.5	--
3,6-Hexalobin B	**34**	0.8	--	3.6	15.0
3,5-Hexalobin B	**35**	0.02	--	3.5	--
3,6-Hexalobin C	**33**	0.09	0.3	0.9	0.5
3,5-Hexalobin C	**31**	0.9	3.3	14.0	--
3,5-Hexalobin D	**36**	0.07	0.7	1.5	--
3,5-Hexalobin E	**41**	--	0.5	2.4	--
2,3-Hexalobin E	**44**	0.08*	1.0	0.7	--

* in Form des Z-Isomeren **50**

Tab. 19. Gehalt der Diole und Fettsäureester in Extrakten der Lieferungen I und II von Hexalobus crispiflorus (in %)

Verbindung	H. crispiflorus II	Verbindung	H. crispiflorus I	H. crispiflorus II
Diole:		Ester:		
51	0.8	**58**	0.2	0.9
52	0.1	**59**	0.2	0.9
53	0.6	**60**	0.3	1.1
55	0.4	**61**	0.05	0.5
		62	0.1	0.5
		63	0.1	0.6

Inhaltsstoffe mehrere Tage der Siedetemperatur des Lösungsmittels (70°C) ausgesetzt waren. Außerdem bestand zwischen der Herstellung dieses Petroletherextrakts und seiner Untersuchung eine zeitliche Differenz von zwei Jahren.

Die späteren Extrakte wurden durch Perkolation bei Raumtemperatur erhalten. Das Einengen der Lösungen erfolgte dabei unter vermindertem Druck - also bei geringerer thermischer Belastung.

In Anbetracht der Instabilität der Mehrzahl der beschriebenen Verbindungen könnte die Differenz zwischen dem Gehalt der Lieferungen II und III zum Teil dadurch bedingt sein, daß das Pflanzenmaterial der Lieferung II vor der Extraktion etwa ein Jahr in gemahlenem Zustand gelagert wurde. Das Pflanzenmaterial der Charge III haben wir dagegen - wie auch die Rinde von H. monopetalus - unmittelbar nach dem Eintreffen aus Ghana untersucht.

Bemerkenswert ist, daß trotz der Gehaltsdifferenzen die relativen Mengenverhältnisse der Verbindungen zueinander konstant sind: So sind das 3,6-Hexalobin A (**26**) und das 3,5-Hexalobin C (**31**) in allen drei Extrakten die Hauptalkaloide, während die stellungsisomeren Verbindungen **29** und **33** jeweils nur als Nebenkomponenten auftreten.

Etwas weniger reproduzierbar erscheint der Gehalt an 3,6-Hexalobin B (**34**) und und 3,5-Hexalobin B (**35**) zu sein: In der Charge III wurden etwa gleiche (und nicht unerhebliche) Mengen beider Verbindungen aufgefunden, während in der Lieferung I das 3,5-Hexalobin B (**35**) in deutlich geringerer Menge als **34** vorhanden war. Unter Berücksichtigung der oben geschilderten Unterschiede bei der Extraktbereitung kann dieser Befund mit der hohen Oxidationsempfindlichkeit von **35** (s. Abschnitt 2.1.3) erklärt werden.

In der Lieferung II war dagegen **35** überhaupt nicht und **34** nur in Spuren nachweisbar.
Das "Fehlen" des 3,6-Hexalobin B (**34**) in diesem Extrakt könnte im Zusammenhang mit dem Auftreten relativ großer Mengen der aus

34 ableitbaren Diole **51** und **55** und der Fettsäureester **58 - 60** (s. Tab. 19) stehen.
Letztere wurden auch im Extrakt aus der Lieferung I gefunden. Ob die Diole **51**, **52** und **55** in diesem Extrakt enthalten waren, kann nicht angegeben werden, da der Extrakt im Polaritätsbereich dieser Verbindungen nicht eingehend genug untersucht wurde.

Im Extrakt der Lieferung III waren weder die Fettsäureester noch die Diole nachweisbar.
Der sich daraus ergebende Hinweis auf eine Entstehung dieser Verbindungen als Artefakte aus den jeweiligen Epoxiden wird im folgenden Abschnitt (2.1.8.2) diskutiert werden.

Vergleich zwischen Hexalobus crispiflorus und H. monopetalus

Die Gesamtgehalte an unpolaren Alkaloiden in den Petroletherextrakten von H. crispiflorus (Lieferung III) und H. monopetalus (das Pflanzenmaterial wurde auch zur gleichen Jahreszeit gesammelt) sind vergleichbar groß (Tab. 18).

In H. crispiflorus treten jedoch zu etwa gleichen Anteilen 3,6- und 3,5-disubstituierte Verbindungen auf, während in H. monopetalus praktisch nur die 3,6-disubstituierten Hexalobine **26**, **34** und **33** vorkommen. (Lediglich Spuren von 3,5-Hexalobin C (**31**) waren neben 3,6-Hexalobin C (**33**) in H. monopetalus nachweisbar; s. S. 43. Da wir eine Kontamination des Pflanzenmaterials mit H. crispiflorus für ausgeschlossen halten, deutet dieser Befund darauf hin, daß auch in H. monopetalus - allerdings in sehr geringem Maß - 3,5-Hexalobine gebildet werden können.)

2.1.8.2. Möglichkeiten der Artefaktbildung

Der genuine Charakter der Hexalobine vom Typ A, B und C (Strukturen s. S. 337) bedarf unseres Erachtens keiner weiteren Diskussion.

3,5-Hexalobin B (**35**) wird jedoch in Gegenwart von Luftsauerstoff ausgesprochen leicht an der Prenylgruppe oxidiert (s. S. 81). Deshalb stellt sich die Frage, ob 3,5-Hexalobin D (**36**) und 3,5-Hexalobin E (**41**), die formell als Oxidationsprodukte von **35** anzusehen sind, aus **35** als Artefakte entstanden sein könnten.

Da unter den Zersetzungsprodukten von **35** (s. Abschnitt 2.1.3) weder **36** noch **41** nachzuweisen waren, betrachten wir diese beiden Hexalobine als genuine Inhaltsstoffe von H. crispiflorus.

Diese Feststellung sollte auch für das zu **41** stellungsisomere (E)-2,3-Hexalobin E (**44**) zutreffend sein. Auffällig ist in diesem Zusammenhang jedoch, daß im Petroletherextrakt der Charge I von H. crispiflorus das wesentlich unpolarere (Z)-2,3-Hexalobin E (**50**) enthalten war. Da der genannte Extrakt allerdings im Polaritätsbereich von **44** nicht eingegehend genug untersucht wurde, ist es fraglich, ob neben **50** auch **44** vorhanden war.

In den Extrakten der Pflanzenlieferungen II und III, aus denen **44** isoliert wurde, war **50** dagegen mit Sicherheit nicht enthalten.

Die Herstellung und Trennung der letztgenannten Extrakte erfolgte jedoch unter sehr schonenden Bedingungen, während der Extrakt aus der Charge I verschiedenen Faktoren (thermische Belastung, Tageslicht, längere Lagerung, Lösen in Chloroform) ausgesetzt war, die eine Artefakt-Entstehung hätten fördern können.

Wir halten es deshalb für sehr unwahrscheinlich, daß in der Pflanze ursprünglich das (Z)-2,3-Hexalobin E (**50**) vorgelegen hat, das dann im Zuge der Aufarbeitung in das E-Isomere **44** umgewandelt wurde. Vielmehr ist anzunehmen, daß es sich bei **50** um ein Artefakt handelt.

Wie durch die Untersuchungen zur Reaktivität der Epoxyprenylgruppen (s. Abschnitt 2.1.4) gezeigt werden konnte, tritt eine Bildung der 1,2-Diole **51** - **53** und des 1,3-Diols **55** verhältnismäßig leicht ein ein. Ebenso lassen sich die zu den Fettsäureestern **58** - **60** und **61** - **63** analogen, umgelagerten Acetate **69** und **83** unter geeigneten Reaktionsbedingungen herstellen.

Aufgrund dieser Befunde muß in Betracht gezogen werden, daß die Hexalobine mit Diolstruktur und die Fettsäureester nicht genuin sein könnten. Im einzelnen lassen sich dazu folgende Argumente anführen:

(1) Schon durch geringe Konzentrationen schwacher Säure könnten die in Frage kommenden Verbindungen aus den im Extrakt vorhandenen Hexalobinen gebildet werden.

(2) Die im Extrakt der Lieferung II auftretenden Diole und Ester können in diesen Mengenverhältnissen unter den gleichen Reaktionsbedingungen entstanden sein.

(3) Bei den Verbindungen **58** - **63** handelt es sich um Ester der im Extrakt nachgewiesenen Fettsäuren.

(4) Es gibt keine experimentellen Anhaltspunkte, durch die der genuine Charakter der zur Diskussion stehenden Verbindungen als bewiesen gelten könnte.

Für die Genuinität dieser Verbindungen sprechen die nachstehenden Überlegungen:

(1) Die Extraktion des Pflanzenmaterials wurde unter Verwendung eines "inerten" Lösungsmittels ohne thermische Belastung durchgeführt.

(2) Eine Artefaktbildung während der chromatographischen Auftrennung des Extrakts kann praktisch ausgeschlossen werden, da die im Extrakt vorhandenen Fettsäuren bereits bei der

Vortrennung von den Hexalobinen separiert wurden. Die zur Diskussion stehenden Verbindungen waren, soweit sie im Extrakt vorkamen, nach dieser Chromatographie im DC nachweisbar.

(3) Die Aufarbeitung des Pflanzenmaterials der Chargen II und III wurde unter zumindest gleich erscheinenden Bedingungen durchgeführt. Obwohl die als Vorstufen in Frage kommenden Verbindungen in hoher Konzentration vorhanden sind, konnten weder die Diole noch die Fettsäureester in der Lieferung III nachgewiesen werden.

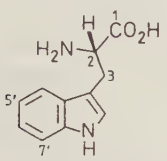
Nach Abwägung der obenstehenden Argumente neigen wir zu der Ansicht, daß die Verbindungen **51 - 53**, **55** und **58 - 63** wahrscheinlich als Artefakte entstanden sind.

Dieser Prozess sollte jedoch bereits bei der Extraktion des Pflanzenmaterials bzw. beim Einengen des Petroletherextrakts erfolgt sein. Die große Zahl der im Pflanzenmaterial bzw. im Petroletherextrakt enthaltenen Substanzen, erlaubt es nicht, die zur Artefaktbildung beitragenden Faktoren zu erkennen.
Als weitere Möglichkeit kann eine Umsetzung der äußerst reaktiven Oxiranstrukturen mit den in nicht unerheblichen Mengen vorhandenen Fettsäuren bereits im Zuge der Trocknung des Pflanzenmaterials diskutiert werden.

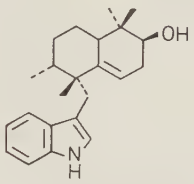
2.1.8.3. Biogenetische Aspekte

Da es sich bei den aufgefundenen Hexalobinen um eine Gruppe neuartiger Alkaloide handelt, liegen bisher keine Untersuchungen zur Biogenese dieses Verbindungstyps vor. Gegenwärtig sind deshalb nur spekulative Betrachtungen zu diesem Thema möglich.

Als Vorstufe des Indolkerns der Hexalobine muß sicherlich Tryptophan (**91**) diskutiert werden, dessen Seitenkette im Verlauf der Biosynthese abgespalten wurde. Entsprechende Überlegungen finden sich in der Literatur im Zusammenhang mit der Biosynthese des Sesquiterpenylindols Polyalthenol (**92**), das ebenfalls aus Annonaceen isoliert wurde (s. S.116). Von LEBOEUF et al. [111] wurde dabei eine Abspaltung der Tryptophanseitenkette in Form von Dehydroalanin oder Serin in Betracht gezogen.



91



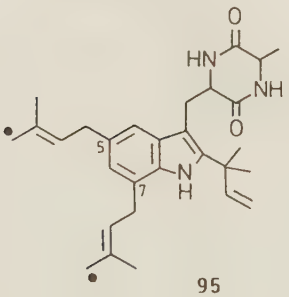
92

Die beiden C_5-Substituenten der Hexalobine dürften aus Mevalonsäure (**93**, Abb. 40) stammen. Da wir keine monoprenylierten Verbindungen nachweisen konnten, sind Aussagen über die Abfolge der Prenylierungen nicht möglich.
Die Einführung des Prenylsubstituenten am Benzolring des Indols könnte durch direkte Alkylierung mit 3,3-Dimethylallylpyrophosphat (**94**) erfolgen. Für diese Hypothese sprechen eingehende Untersuchungen [112] zur Biosynthese des Echinulins (**95**) und verwandter Verbindungen, die als Metabolite verschiedener Schimmelpilze der Gattung Aspergillus aufgefunden wurden.

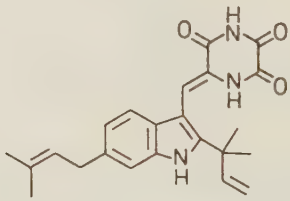
93 **94**

Abb. 40. Einbau von [1,2-^{13}C]Acetat in Mevalonsäure (**93**) und 3,3-Dimethylallylpyrophosphat (**94**) [114]

Fütterungsexperimente mit markiertem Tryptophan ergaben, daß bei Einbau von (5',7'-$^{3}H_{2}$,3-^{14}C)Tryptophan in Echinulin (**95**) die Tritiummarkierungen an C-5 und C-7 des Indols praktisch vollständig verlorengehen, während sie im Neoechinulin (**96**) erhalten bleiben [113]. Durch Kontrollversuche mit (4',6'-$^{3}H_{2}$,3-^{14}C)Tryptophan konnte bestätigt werden, daß die Substitution jeweils direkt und ohne Beteiligung der benachbarten Wasserstoffatome erfolgt [113].



95



96

Weiterhin wurde durch Einbau von (1,2-^{13}C)Acetat in Echinulin (**95**) bewiesen, daß die (E)-Methylgruppen der Dimethylallylsubstituenten (s. Abb. 40) ausschließlich aus dem C-2 der Mevalonsäure (**93**) stammen [114]. Somit kann im Verlauf der Prenylierungsreaktion an C-5 und C-7 keine Veränderung an der Doppelbindung des 3,3,-Dimethylallylpyrophosphats eingetreten sein [114].

Inwieweit dieser an Mikroorganismen nachgewiesene Biogenesemechanismus auf den Pflanzenstoffwechsel übertragen werden kann, erscheint fraglich. Es wurden jedoch auch pflanzliche Enzyme isoliert, die eine Prenylierung an aromatischen Systemen katalysieren [115].

Die Hexalobine A (**26** und **29**) betrachten wir als direkte Vorläufer der monoepoxidierten Verbindungen **34** und **35** (Hexalobin-Typ B). Da nur Monoepoxide mit Oxidation der Seitenkette am C-3 des Indols nachweisbar waren, verläuft die Biosynthese der zweifach epoxidierten Hexalobine C (**33** und **31**) vermutlich generell über **34** und **35** als Zwischenstufen (Abb. 41). Diese Überlegung wird auch dadurch gestützt, daß für **31** und **35** bzw. **33** und **34** jeweils übereinstimmende absolute Konfigurationen in der Seitenkette am C-3 nachgewiesen wurden (s. S. 97).

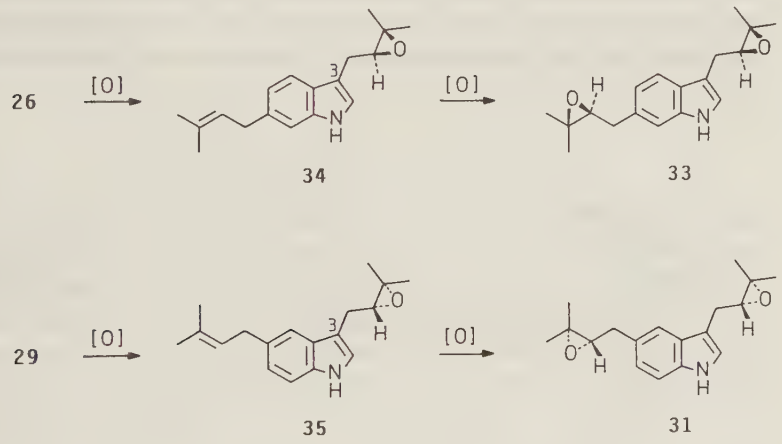


Abb. 41. Möglicher Biosyntheseweg zu den zweifach epoxidierten Hexalobinen **31** und **33**

Äußerst interessant erscheint uns in diesem Zusammenhang der Befund, daß das 3,6-Hexalobin B (**34**) einerseits und das 3,5-Hexalobin B (**35**) andererseits entgegengesetzte absolute Konfigurationen aufweisen.

Zur Erklärung dieses Phänomens könnten zwei unterschiedliche, jeweils spezifische Enzyme für die Epoxidierung von **34** und **35** angenommen werden. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, daß die Oxidation von **34** und **35** zwar durch das gleiche Enzym katalysiert wird, daß aber das Substrat bedingt durch die Anordnung der zweiten Seitenkette (entweder an C-6 oder C-5) in verschiedener Weise mit dem aktiven sauerstoff-übertragenden Zentrum in Wechselwirkung tritt. Wir diskutieren für diesen Fall möglicherweise (auch) unterschiedliche Konformationen der Prenylgruppe am C-3 im Verlauf der Epoxidierung: Wie in Abb. 42 dargestellt, führt beispielsweise eine Epoxidierung der beiden Konformeren **97a** und **97b** (Rotation um die C-3, C-1'-Bindung) von der gleichen Seite her (hier aus der Blickrichtung) zu Produkten mit entgegengesetzter Konfiguration.

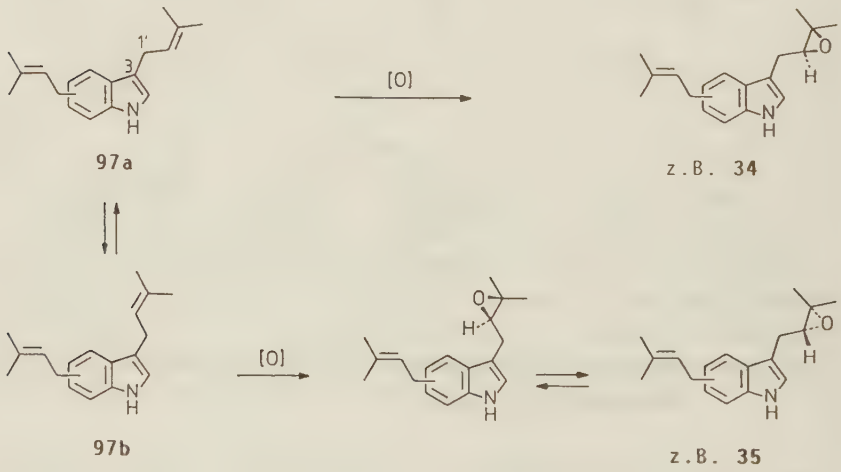


Abb. 42. Modellvorstellung zur Erklärung der unterschiedlichen Stereospezifität der Epoxidierung bei der Biosynthese von **34** und **35**

Durch unterschiedliche Substratspezifitäten des epoxidierenden Systems könnte zudem erklärt werden, daß in H. crispiflorus neben großen Mengen des Bisepoxids 3,5-Hexalobin C (**31**) nur noch wenig 3,5-Hexalobin A (**29**) auftritt, während die Mengenverhältnisse bei den entsprechenden 3,6-Hexalobinen (**26** und **33**) genau umgekehrt sind. In H. monopetalus wurde 3,6-Hexalobin C (**33**) gegenüber 3,6-Hexalobin A (**26**) und dem monoepoxidierten 3,6-Hexalobin B (**34**) gleichfalls nur als Nebenalkaloid beobachtet (s. Tab. 18, S. 105). Diese Befunde deuten darauf hin, daß zumindest die Weiteroxidation des zunächst gebildeten Monoepoxids im Fall der 3,6-Hexalobine nicht in gleichem Ausmaß erfolgt wie bei den 3,5-Hexalobinen.

2.1.8.4. Chemotaxonomische Aspekte

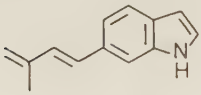
Wie bereits in der Einleitung (s. S. 12) dargelegt wurde, sind für die Familie der Annonaceen biogenetisch aus Benzyltetrahydroisochinolinen hervorgehende Alkaloide typisch [38]. In Übereinstimmung damit konnten in Hexalobus crispiflorus zehn Verbindungen mit Aporphinstruktur, darunter die in Annonaceen häufig aufgefundenen Alkaloide Anonain (**8**) und Liriodenin (**10**) nachgewiesen werden (s. S. 17).

Die Tatsache, daß in der Rinde von H. crispiflorus neben diesen Aporphinalkaloiden mit den Hexalobinen eine ganze Gruppe von Indolalkaloiden vorkommt, ist aus chemotaxonomischer Sicht höchst interessant. Denn einerseits ist der Mengenanteil dieser unpolaren Alkaloide höher als derjenige der Aporphine. Andererseits war von diesem Alkaloidtyp bisher mit 3,6-Bis(3-methyl-2-butenyl)indol (**26** = 3,6-Hexalobin A) lediglich eine Verbindung bekannt, die allerdings auch aus einer Annonacee (Uvaria elliotiana) isoliert worden war [49].

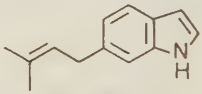
Neben **26** finden sich unter den in Annonaceen nur vereinzelt aufgefundenen Alkaloiden ohne Isochinolinstruktur überwiegend einfache Indolderivate [38]. Die bisher aus dieser Pflanzenfamilie isolierten Indolalkaloide lassen sich in drei Gruppen einteilen:

a) Isoprenylindole

Als erstes Indolalkaloid aus einer Annonacee wurde 6-(3-Methyl-1,3-butadienyl)indol (**98**) in den Samen von Monodora tenuifolia aufgefunden [116]. In den Samen von Monodora myristica kommt das entsprechende 6-(3,3-Dimethylallyl)indol (**99**) vor [117].



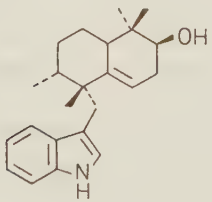
98



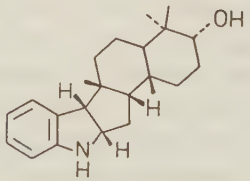
99

b) Sesquiterpenylindole

Obwohl 12 verschiedene Sesquiterpenylindole in der Literatur beschrieben sind [38,118], können lediglich Polyalthenol (**92**) [111], Polyveolin (**100**) [119], Greenwayodendrin-3-on (**101**) und die mit **101** verwandten Verbindungen **102** - **104** [120] als strukturell eindeutig abgesichert gelten [118].



92



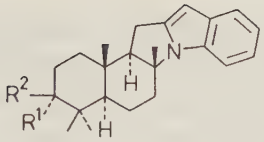
100

101 : $R^1, R^2 = O$

102 : $R^1 = H$, $R^2 = OAc$

103 : $R^1 = H$, $R^2 = OH$

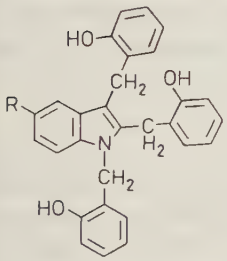
104 : $R^1 = OH$, $R^2 = H$



Alkaloide dieses Typs wurden neben Aporphinen in den zwei einzigen afrikanischen Polyalthia-Arten, P. oliveri und P. suaveolens aufgefunden; diese sind vor kurzem durch VERDCOURT [121] aufgrund botanischer Merkmale als neue Gattung Greenwayodendron abgetrennt worden. Die Neuordnung erscheint auch chemotaxonomisch gerechtfertigt, da bisher in den nicht-afrikanischen Polyalthia-Arten Sesquiterpenylindole nicht nachweisbar waren [118].

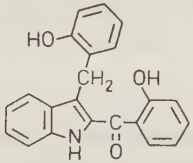
c) Benzylierte Indole

Die in jüngster Zeit von MUHAMMAD und WATERMAN [122] aus Uvaria angolensis isolierten Uvarindole A - D (**105** - **108**) stellen eine weitere, neuartige Naturstoffklasse dar.
Bemerkenswert ist, daß in dieser Pflanze gleichzeitig auch C-benzylierte Dihydrochalkone, wie das auch aus anderen Uvaria-Arten isolierte Uvaretin (**12**, s. S. 13), vorkommen [38].

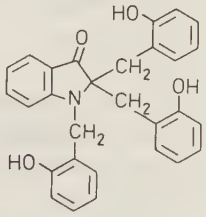


105 : R = H

106 : R =



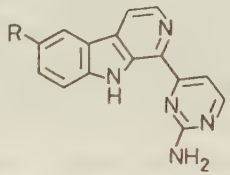
107



108

Außer den genannten Verbindungen sollen hier lediglich noch Annomontin (**109**) und Methoxyannomontin (**110**) erwähnt werden, da sie im weiteren Sinn als Indolderivate angesehen werden können. Diese kürzlich aus Annona montana isolierten Alkaloide [123,124] weisen eine ungewöhnliche 1-Pyrimidyl-ß-carbolin-Struktur auf.

109 : R = H
110 : R = OCH_3



Mit Ausnahme der monoprenylierten Indole **98** und **99** wurden die unter a) - c) angeführten Alkaloide bisher nicht aus anderen natürlichen Quellen isoliert. Dieser Aspekt und das Vorkommen prenylierter Indolalkaloide in anderen Pflanzenfamilien sollen allerdings an späterer Stelle diskutiert werden (s. S. 155).

Aus der obigen Übersicht geht hervor, daß einfache Indolalkaloide in Annonaceen bisher nur selten aufgefunden wurden. Sie haben jedoch in jüngster Zeit als Inhaltsstoffe dieser Pflanzenfamilie zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die Hexalobine lassen sich mit einigen der bisher bekannten Verbindungen auch aus biogenetischer Sicht korrelieren und stellen in diesem Zusammenhang eine neue Gruppe mit bisher nicht beobachteter struktureller Vielfalt dar.

Als Fazit unserer vergleichenden Untersuchung an H. crispiflorus und H. monopetalus ergibt sich der Befund, daß zweifach prenylierte Indole vom Hexalobin-Typ ein in dieser Gattung verbreitetes Merkmal darstellen könnten. Weiterhin ist interessant, daß in H. crispiflorus 3,5-Hexalobine und 3,6-Hexalobine in etwa gleicher Menge nebeneinander, in H. monopetalus aber nur 3,6-Hexalobine vorkommen.

Durch phytochemische Analysen an den drei anderen bekannten, bisher aber noch nicht untersuchten Hexalobus-Arten sollte in der Zukunft abgeklärt werden, ob auch diesem Unterschied chemotaxonomische Bedeutung zukommt.

Da die Gattung Hexalobus morphologisch in das Tribus Uvarieae eingeordnet wurde [39], erscheint uns die Tatsache, daß 3,6-Hexalobin A (**26**) auch in Uvaria elliotiana auftritt, aus chemotaxonomischer Sicht von Interesse. Obwohl verschiedene andere Arten dieser großen Gattung (etwa 150 Spezies) bereits chemisch untersucht sind [38], wurden außer **26** und den oben genannten Uvarindolen (**105 - 108**) bisher keine weiteren Indolderivate nachgewiesen.
Dies läßt gegenwärtig die Frage offen, ob möglicherweise zwischen der Gattung Hexalobus und bestimmten Uvaria-Spezies verwandtschaftliche Beziehungen bestehen. Eine gezielte Suche nach Hexalobinen oder ähnlichen Verbindungen in Uvaria-Arten könnte zu diesen Überlegungen wesentliche Argumente liefern.

Außerdem muß auch eine noch ausgedehntere Verbreitung unpolarer Indolalkaloide in Annonaceen in Betracht gezogen werden. Aus diesem Grund haben wir mit Annonidium mannii eine weitere afrikanische Spezies aus dieser Pflanzenfamilie auf ihren Alkaloidgehalt untersucht.

2.2. Annonidium mannii

Annonidium mannii Engl.& Diels *) ist ein 25 bis 30 m hoch wachsender Baum, der in Urwäldern West- und Zentralafrikas beheimatet ist [64,125].

Die Früchte dieses Baums sind eßbar, seine Rinde soll in Equatorial-Afrika und im Kongo volksmedizinisch genutzt werden [64]. SANDBERG [126] berichtet, daß A. mannii dort bei der Behandlung von Herzerkrankungen Verwendung findet. Außerdem soll die Rinde als antiepileptische und sedative Droge eingesetzt werden [127].

Bisher sind nur der Ölgehalt und die Fettsäurezusammensetzung der Samen von Annonidium mannii unter ernährungsbezogenen Gesichtspunkten untersucht [125]. Weitere phytochemische Arbeiten an Vertretern des fünf Arten [38] umfassenden Genus Annonidium liegen nicht vor.

2.2.1. Extraktion und Auftrennung - Isolierung von Reinsubstanzen

Entsprechend dem Vorgehen bei den Untersuchungen an Hexalobus crispiflorus und H. monopetalus wurde die Stammrinde von Annonidium mannii sukzessive mit Petrolether und Methanol extrahiert.

Beim Einengen des Petroletherextrakts kristallisierte ein Hauptinhaltsstoff in großer Menge aus.
Der Restextrakt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel in 19 Fraktionen aufgetrennt. Durch anschließende Gelchromatographie an FRACTOGEL® PVA-500 konnten sieben weitere Inhaltsstoffe - ausschließlich Indolalkaloide - in reiner Form isoliert werden.

---

*) In Lit. [125] findet sich für diese Pflanze auch das Synonym Annona mannii.

Den Methanolextrakt haben wir auf seinen Gehalt an Aporphin-Alkaloiden untersucht. Dabei zeigte sich, daß die in diesem Extrakt enthaltenen Hauptalkaloide weitestgehend mit den in Hexalobus crispiflorus aufgefundenen Noraporphinen (s. S. 17) übereinstimmen. Diese Untersuchungsergebnisse wurden deshalb nicht in die vorliegende Arbeit aufgenommen.

2.2.2. Strukturermittlung der isolierten Verbindungen

2.2.2.1. Polycarpol (14)

Der Hauptinhaltsstoff aus dem Petroletherextrakt fiel nach Kristallisation aus Methanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 172 - 174 °C ($[\alpha]_D$ = +93°) an.

Eine intensive Bande bei 3390 cm^{-1} im IR-Spektrum ließ auf zumindest eine Hydroxylfunktion schließen.
Da im IR-Spektrum keine Carbonylresonanz auftritt, sollte der im UV-Spektrum (Maxima bei 236, 244 und 252 nm) beobachtete Chromophor durch ein konjugiertes Diensystem bedingt sein.

Die aus dem Massenspektrum durch Hochauflösung bestimmte Elementarzusammensetzung $C_{30}H_{48}O_2$ deutet auf das Vorliegen eines Triterpens.

Das generelle Erscheinungsbild des ^{1}H-NMR-Spektrums (Abb. 43) bestätigte diese Überlegung, da im Bereich unter 1 ppm mehrere Methylsinguletts vorhanden sind. Die Signale bei 5.84, 5.30 und 5.08 ppm konnten drei Doppelbindungsprotonen zugeordnet werden; die Resonanzen bei 4.28 und 3.23 ppm standen im Einklang mit den aufgrund des IR-Spektrums zu erwartenden Hydroxylfunktionen.

Im ^{13}C-NMR-Spektrum treten dementsprechend sechs Resonanzen zwischen 146 und 115 ppm auf, die drei Doppelbindungen anzeigen. Zwei Signale bei 76.7 und 72.3 ppm repräsentieren durch Sauerstoff substituierte C-Atome.

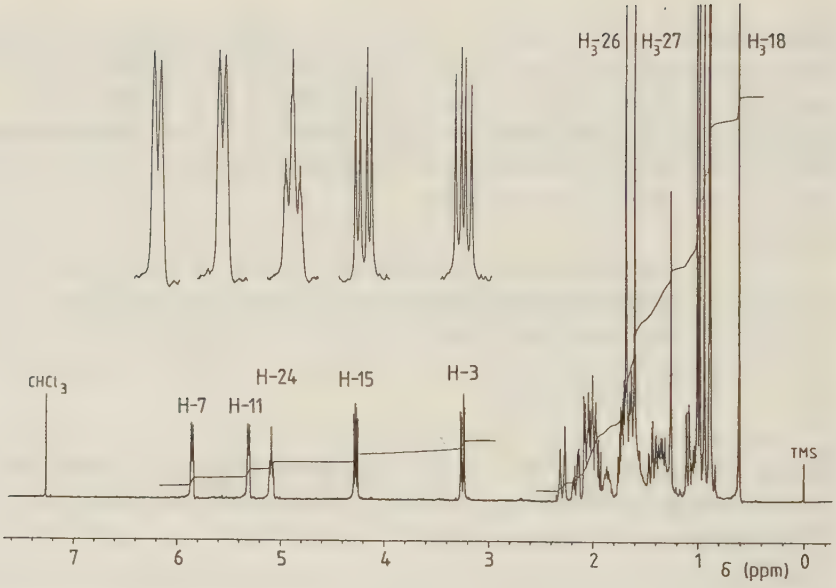
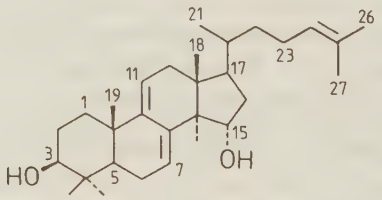


Abb. 43. ^{1}H-NMR-Spektrum (400 MHz) von Polycarpol (**14**)

Anhand dieser Befunde wurde die Verbindung als das erstmals 1976 aus Polyalthia oliveri und Meiocarpidium lepidotum isolierte Polycarpol (**14**) [48] identifiziert. Sowohl die physikalischen Eigenschaften wie auch alle spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben [48,120] voll überein.



14

2.2.2.2. 7-(3-Methyl-2-butenyl)indol (**111**)

Das am wenigsten polare Alkaloid - zugleich das Hauptalkaloid im Petroletherextrakt - fiel in Fraktion A.m.3.2 in farblosen Kristallen vom Schmp. 43-44°C an. Die Verbindung zeigte mit Anisaldehyd-Sprühreagenz eine spontane orange Farbreaktion.

Das UV-Spektrum (Maxima bei 219, 270 und 288 nm) und eine NH-Bande bei 3390 cm^{-1} im IR-Spektrum deuteten auf einen Indolchromophor hin.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 44) weist neben einem NH-Signal (bei 8.12 ppm) Resonanzen von fünf aromatischen Protonen und einer Prenylgruppe (vgl. S. 26) auf. Unter Berücksichtigung des Massenspektrums (Abb. 45) führte diese Beobachtung zum Strukturvorschlag eines monoprenylierten Indols.

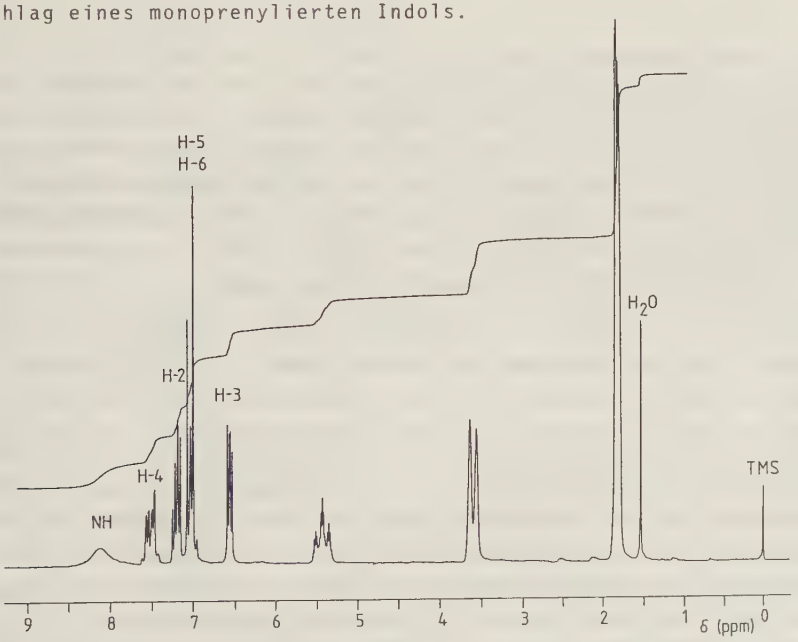


Abb. 44. ^{1}H-NMR-Spektrum (90 MHz) von 7-(3-Methyl-2-butenyl)-indol (**111**)

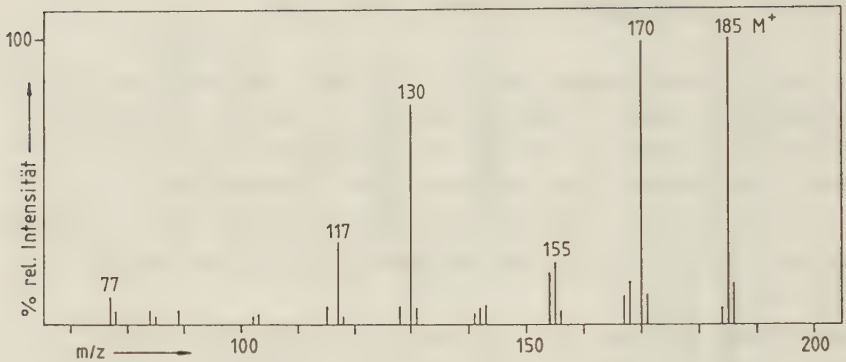


Abb. 45. Massenspektrum von **111**

Im ^{1}H-NMR-Spektrum ist das Signal bei 6.55 ppm dem H-3 des Indols zuzuordnen. Es zeigt Kopplungen von 3.2 Hz zur Resonanz des H-2 (bei 7.18 ppm) und von 2.2 Hz mit dem NH (vgl. S. 27). Der Substituent muß sich deshalb am 6-Ring des Indols befinden, dessen Protonen ein kompliziertes Spinsystem (näherungsweise ABX-System [88]) bilden. Eine Substitution an C-5 oder C-6, wie sie in den Hexalobinen (s. S. 25) auftritt, konnte aufgrund dieser Kopplungsverhältnisse ausgeschlossen werden.

Das Signal bei 7.51 ppm ist eindeutig einem Proton am C-4 zuzuordnen, denn im Spektrum des 7-Methylindols tritt die Resonanz des H-4 bei 7.50 ppm auf [71]. Bei 4-Methylindol erscheint dagegen das tieffeldigste aromatische Proton (H-6) bei 7.07 ppm [71].

Der resultierende Strukturvorschlag **111** wurde durch das ^{13}C-NMR-Spektrum (Abb. 46) bewiesen, da das bei etwa 110 ppm zu erwartende Signal des unsubstituierten C-7 nicht beobachtet wird. Stattdessen tritt im Off-Resonance-Spektrum bei 123.9 ppm eine gegenüber dem Indolspektrum zusätzliche Singulettresonanz auf.
Die Zuordnung der weiteren ^{13}C-NMR-Signale von **111** haben wir anhand der Literaturwerte für 7-Methylindol [74] und der Daten der aus **111** erhaltenen Dihydroverbindung **112** getroffen.

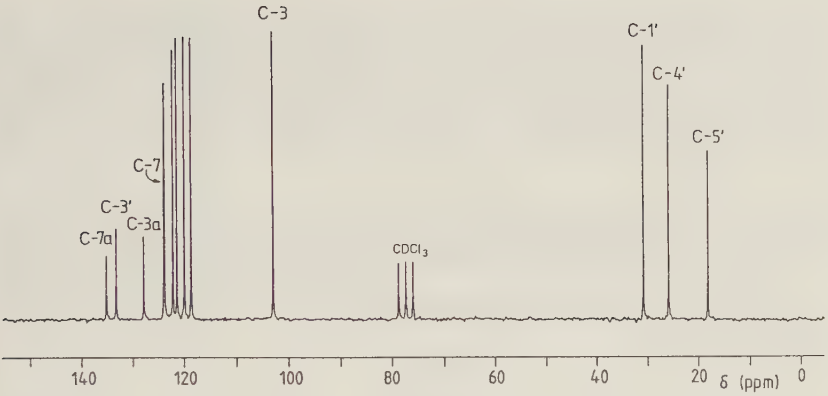
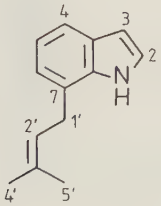
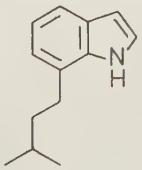


Abb. 46. ^{13}C-NMR-Spektrum von **111**

Im Hinblick auf die Strukturaufklärung der nachstehend beschriebenen Verbindungen ist die in **111** beobachtete chemische Verschiebung des Methylenkohlenstoffs der Prenylgruppe (C-1') von besonderem Interesse: Diese Resonanz liegt bei 30.7 ppm und ist damit charakteristisch für die 7-Position, da für den gleichen Substituenten in Position 3 ein um etwa 5 ppm höheres Signal, in den Positionen 5 und 6 hingegen ein um etwa 5 ppm tieferes Signal beobachtet wird (s. S. 47).



111



112

7-(3,3-Dimethylallyl)indol (**111**) war in der Literatur zuvor nur als Inhaltsstoff der Lebermoose Riccardia sinuata und R. incurvata beschrieben [128]. Mit den publizierten spektroskopischen Daten (IR, UV und ^{1}H-NMR) [128] stimmen unseren Messungen vollständig überein.

Mittlerweile wurde **111** auch synthetisiert: In unserem Arbeitskreis von FRANKE [129] und in Japan - auf einem anderem Weg - von MURATAKE und NATSUME [130]. Für beide Syntheseprodukte wurde die Identität mit dem aus A. mannii isolierten Naturstoff nachgewiesen [129,130].

2.2.2.3. (E)-7-(3-Methyl-1,3-butadienyl)indol (**113**)

Die Fraktion A.m.4.3 (4 mg) bestand aus einer in Lösung stark fluoreszierenden Verbindung (Emissionsmaximum bei 402 nm) mit dem Schmp. 83-85°C.
Trotz der auffälligen optischen Eigenschaften deutete das Färbeverhalten mit Anisaldehyd (spontan schwach orange) auf eine strukturelle Verwandtschaft zu **111**.

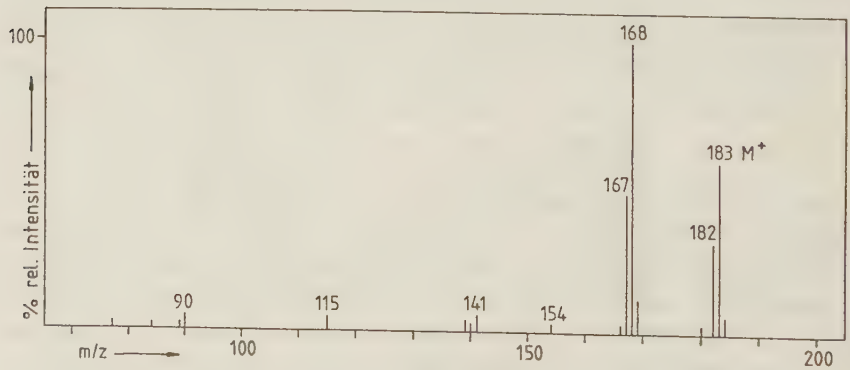
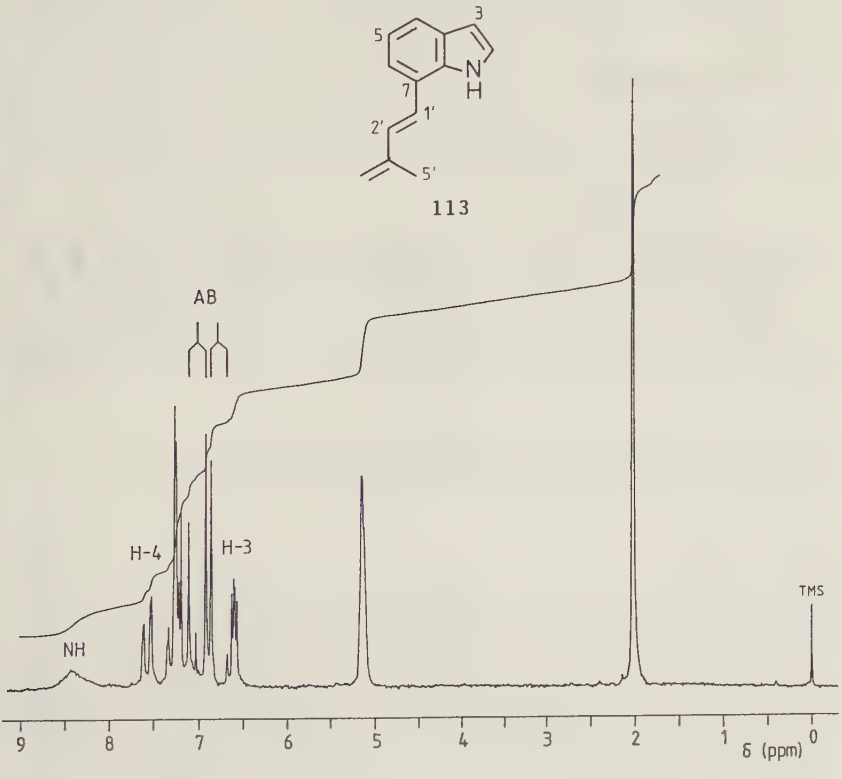


Abb. 48. Massenspektrum von **113**

Das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 47) läßt im Tieffeldbereich ebenfalls Gemeinsamkeiten mit **111** erkennen. Wesentliche Unterschiede bestehen allerdings im Auftreten eines "zusätzlichen" AB-Systems bei 6.94 ppm (J= 16 Hz) und bei den Signalen bei höherem Feld, die als verbreiterte Singuletts bei 5.13 ppm (2H) und 2.04 ppm (3H) erscheinen.

Aufgrund dieser Befunde und anhand des Massenspektrums (Abb. 48) lag es nahe, für dieses Nebenalkaloid den Strukturvorschlag **113** zu formulieren.



113

Abb. 47. ^{1}H-NMR-Spektrum (90 MHz) von **113**

Die im MS beobachteten intensiven Signale im oberen Massenbereich lassen sich durch die in Abb. 49 wiedergegebene Fragmentierung gut erklären.

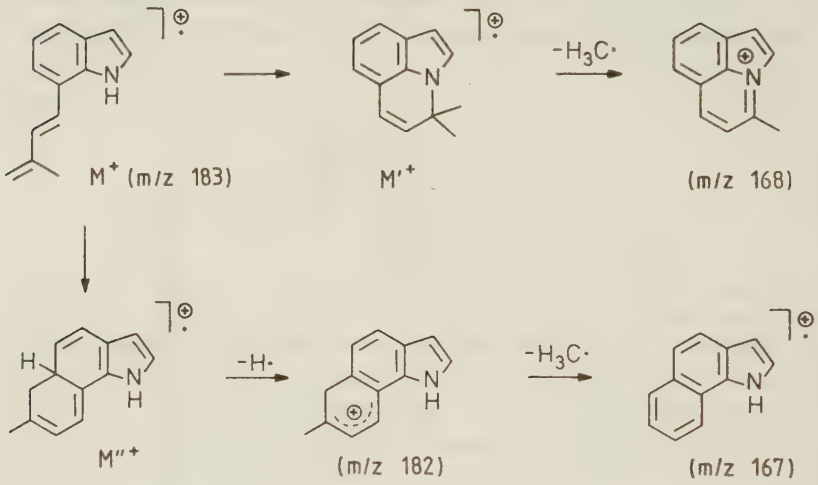


Abb. 49. Vorschlag zur MS-Fragmentierung von **113**

Ein zusätzlicher Strukturbeweis konnte erbracht werden durch direkten Vergleich mit synthetischem (E)-7-(3-Methyl-1,3-butadienyl)indol (**113**), das von FRANKE [129] als Vorstufe von **111** hergestellt worden war. Dabei zeigte sich sowohl bei den spektroskopischen wie auch bei den chromatographischen Eigenschaften vollständige Übereinstimmung.

2.2.2.4. Annonidin A (= 3-[1-(7-Indolyl)-3-methyl-2-butenyl]-7-(3-methyl-2-butenyl)indol, **115**)

Fraktion A.m.6.3 bestand aus einer in farblosen Nadeln kristallisierenden Substanz vom Schmp. 106-108 °C.
Die gegenüber 7-(3,3-Dimethylallyl)indol (**111**) polarere Verbindung zeigte ein vergleichbares Färbeverhalten (Anisaldehyd: spontan rotbraun).

Das IR-Spektrum wies durch eine NH-Bande (bei 3410 cm^{-1} in KBr) auf ein Indolderivat hin. Dieser Befund wurde durch das UV-Spektrum (Maxima bei 221, 280 und 289 nm) bestätigt.

Im Massenspektrum (Abb. 50) beobachtet man ein intensives Molekülion bei m/z 368. Durch Hochauflösung wurde die Elementarzusammensetzung $C_{26}H_{28}N_2$ bestimmt, die den Aufbau der Verbindung aus zwei Indol-Kernen und zwei C_5-Einheiten erkennen läßt.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 51) zeigt bei tiefstem Feld (8.00 und 7.95 ppm) zwei breite Singulettsignale, die auf zwei NH-Gruppen der Indole zurückgeführt wurden. Aufgrund der Nichtäquivalenz dieser Resonanzen ließ sich ausschließen, daß die Verbindung in symmetrischer Weise aus zwei identischen Indolsystemen aufgebaut ist.

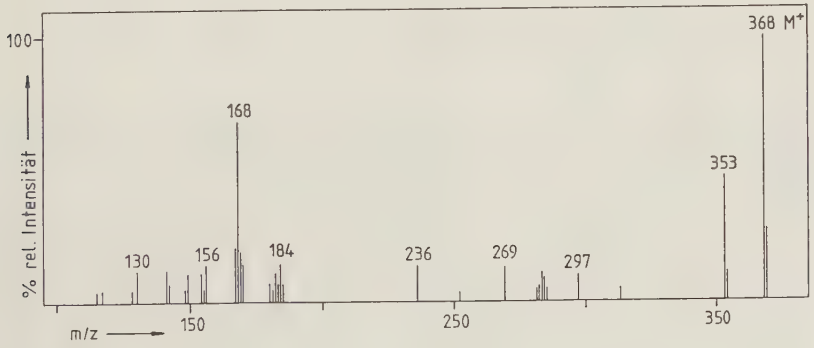


Abb. 50. Massenspektrum von Annonidin A (**115**)

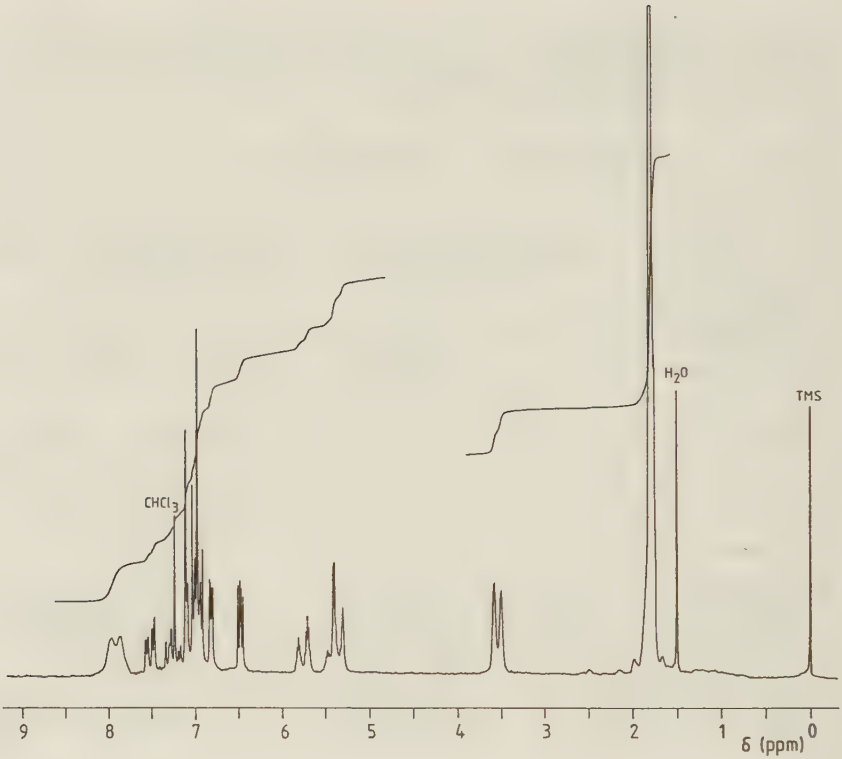
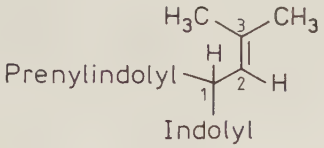


Abb. 51. ^{1}H-NMR-Spektrum (90 MHz) von Annonidin A (**115**)

Ein Vergleich mit dem ^{1}H-NMR-Spektrum von **111** (Abb. 44, S. 123) im Bereich von 1 - 6 ppm zeigt, daß als Substituent eine Prenylgruppe vorliegen muß.
Die weiteren Signale in diesem Bereich stammen von einer zweiten Prenylgruppe, an deren C-1 zwei Indolylreste gebunden sind (Formel **114**). Dieser Sachverhalt wurde anhand der Resonanzen bei 5.38 und 5.76 ppm (AB-System, J= 9.3 Hz) abgeleitet: Das Signal bei 5.76 ppm weist zusätzlich allylische Kopplungen zu den Methylresonanzen bei 1.8 ppm auf, wie es für das Doppelbindungsproton zu erwarten ist. Das Dublettsignal bei 5.38 ppm kann dem Me-

thinproton zugeordnet werden, dessen starke Entschirmung sich aus der Nachbarschaft zu der Doppelbindung und den beiden Indolylresten erklären läßt.



114

Im 400 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 52) sind die Resonanzen der Indolprotonen fast vollständig separiert.
Anhand der Signallagen und Kopplungsmuster, sowie durch Vergleich mit dem Spektrum von **111** konnte ein Teil der Resonanzen zu den entsprechenden Indolprotonen zugeordnet werden.

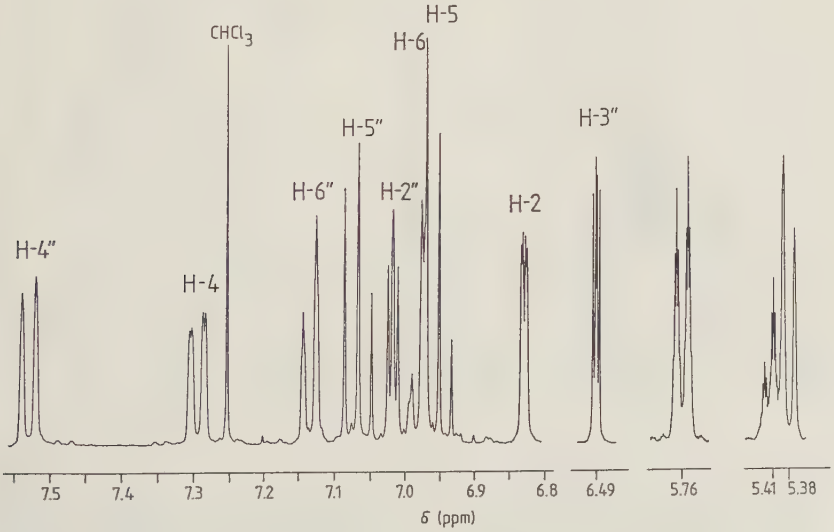
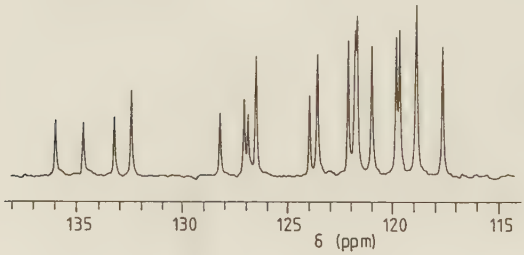


Abb. 52. Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum (400 MHz) von **115**

Das Substutionsmuster an den beiden Indolkernen und damit die Struktur des Alkaloids ließ sich jedoch wesentlich leichter und vor allem eindeutig anhand des ^{13}C-NMR-Spektrums (Abb. 53) festlegen: Für die 20 zu erwartenden Resonanzen im sp^2-Bereich werden im Breitband-entkoppelten Spektrum 19 (teilweise dicht nebeneinander liegende) Signale beobachtet. Das Off-Resonance-Spektrum zeigte, daß bei 118.9 ppm ein Dublett und ein Singulett zusammenfallen.



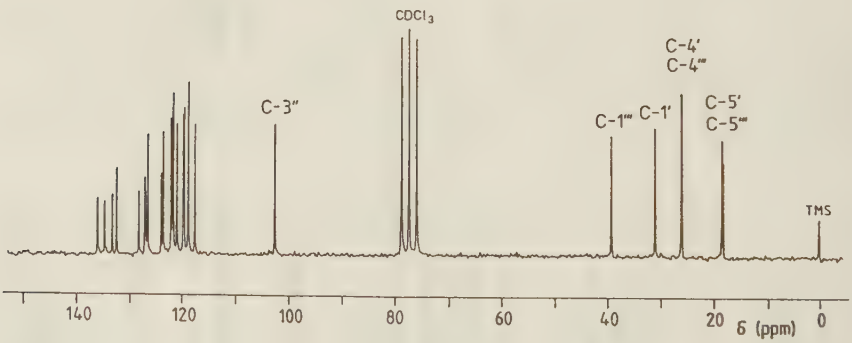
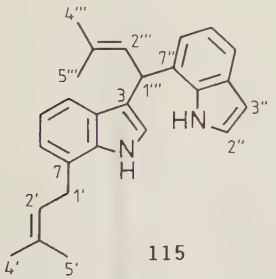


Abb. 53. ^{13}C-NMR-Spektrum (22.5 MHz) von **115**

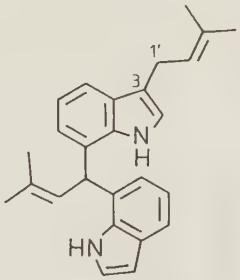
Da wie im Spektrum des 7-(3,3-Dimethylallyl)indols (**111**) keine Resonanz um 110 ppm beobachtet wird, muß das C-7 beider Indole substituiert sein. Weiterhin läßt sich die Substitution eines C-3 ableiten, da lediglich ein Signal für ein unsubstituiertes C-3 bei 102.5 ppm auftritt.

Diese Voraussetzungen werden nur von den beiden Strukturalternativen **115** und **116** erfüllt.
116 konnte jedoch aufgrund der Lage des Methylensignals der Prenylseitenkette ausgeschlossen werden: Dieses Signal erscheint - als einziges Triplett im Off-Resonance-Spektrum - bei 30.7 ppm; seine Resonanzlage stimmt also mit dem für **111** beobachteten Wert exakt überein.
Für **116** wäre dagegen für die CH_2-Gruppe eine Signallage von etwa 25 ppm zu erwarten gewesen, wie sie beispielsweise in den Hexalobinen A (**26** und **29**) beobachtet wurde (s. S. 47).

In Übereinstimmung mit dem Strukturvorschlag **115** konnten auch die Indolresonanzen im ^{1}H-NMR-Spektrum interpretiert und zugeordnet werden.



115



116

Obwohl die Struktur **115** ein Asymmetriezentrum besitzt, waren für das Alkaloid weder ein Drehwert noch Cotton-Effekte im CD-Spektrum meßbar. Diese Befunde wiesen auf das Vorliegen eines Racemats hin, was durch ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchungen bestätigt werden konnte (s. S. 150).

Bei **115** handelt es sich um eine in der Literatur bisher nicht bekannte Verbindung und gleichzeitig um den ersten Vertreter eines neuartigen Typs von Bisindol-Alkaloiden, die wir Annonidine genannt haben. **115** erhält die Bezeichnung Annonidin A.

2.2.2.5. Annonidin B (= 3-[1-(3-Indolyl)-3-methyl-2-butenyl]-7-(3-methyl-2-butenyl)indol, **117**)

In Fraktion A.m.10.2 fiel ein Nebenalkaloid an, das mit Anisaldehyd-Sprühreagenz eine spontane Gelbfärbung zeigte.

Das UV-Spektrum (Maxima bei 226, 283 und 291 nm) stimmte nahezu mit dem Chromophor von **115** überein.
Das Massenspektrum ergab, daß die neue Verbindung mit **115** isomer ($C_{26}H_{28}N_2$) ist; die Fragmentierung wies gegenüber **115** keine analytisch bedeutsamen Abweichungen auf.

Aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 54) geht die Strukturanalogie zu **115** unmittelbar hervor.

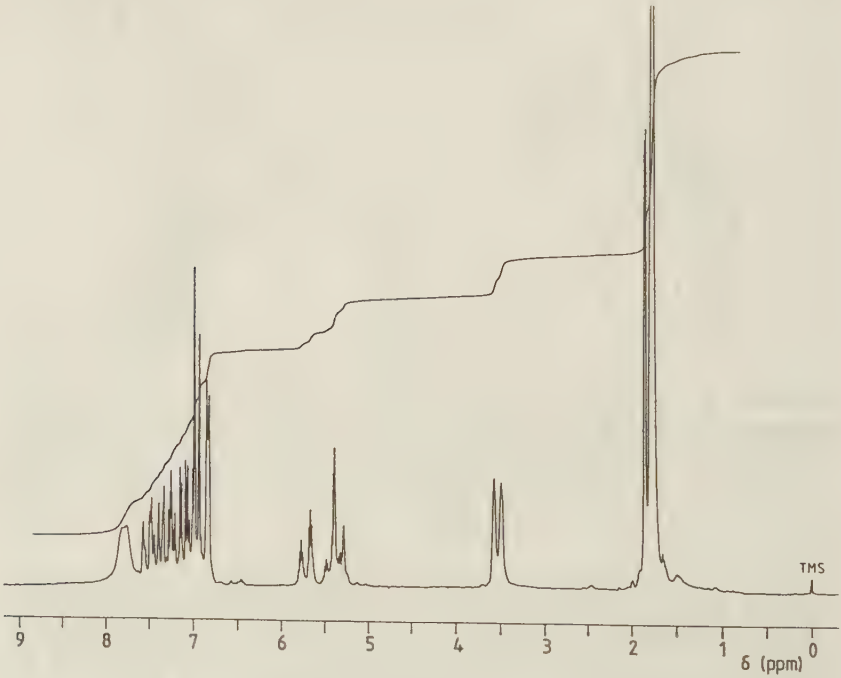


Abb. 54. ^{1}H-NMR-Spektrum (90 MHz) von Annonidin B (**117**)

Auffällig ist, daß im Bereich um 6.5 ppm keine Resonanzen auftreten, was auf die Substitution beider Indole am C-3 zurückgeführt werden konnte: Die im 400 MHz-Spektrum (Abb. 55) fast vollständig separierten Indolresonanzen ließen auf dieser Basis befriedigend interpretieren.

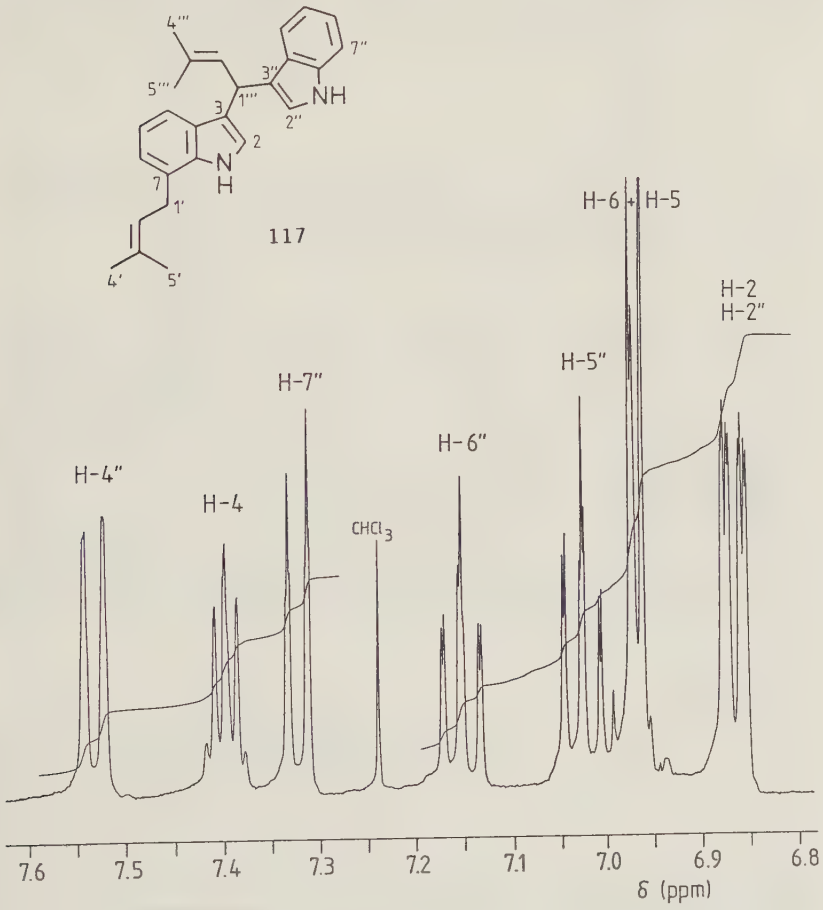


Abb. 55. Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum (400 MHz) von **117**

Durch das ^{13}C-NMR-Spektrum wurde die Richtigkeit unserer Hypothese bewiesen, da im Bereich um 102 ppm keine Signale auftreten.
Aus der Tatsache, daß bei 111.0 ppm nur ein Signal eines unsubstituierten C-7 erscheint und die Methylenresonanz der Prenylgruppe wie in **115** bei 30.7 ppm liegt, ergab sich eindeutig die Struktur **117** (= Annonidin B).

2.2.2.6. Annonidin C (= 3-[1,1-Dimethyl-3-(7-indolyl)-2-propenyl]-7-(3-methyl-2-butenyl)indol, **119**)

Das nach 7-(3,3-Dimethylallyl)indol (**111**) in größter Menge vorhandene Alkaloid fiel in Fraktion A.m.8.3 als farbloses Öl an.

Das UV-Spektrum (Maxima bei 224 und 292 nm , Schultern bei 238 und 310 nm) war von den Spektren der Annonidine A und B (**115** und **117**) deutlich verschieden.
Das Massenspektrum und die durch Hochauflösung ermittelte Elementarzusammensetzung des Molekülions ($C_{26}H_{28}N_2$) stimmten dagegen mit den Werten für **115** und **117** überein. Deshalb war zu erwarten, daß auch diese Verbindung aus zwei Indolen und zwei C_5-Substituenten aufgebaut ist.

Im ^1H-NMR-Spektrum (Abb. 56) beobachtet man die Signale einer Prenylgruppe.
Das der zweiten C_5-Einheit zuzuordnende Singulettsignal (6H) bei 1.63 ppm sprach für zwei äquivalente Methylgruppen an einem quartären C-Atom. Außerdem konnten dem zweiten C_5-Substituenten noch die Signale zweier vicinaler Doppelbindungsprotonen zugerechnet werden, die bei 6.67 und 6.55 ppm als AB-System erscheinen. Die Kopplungskonstante von 16.4 Hz zeigt die E-Konfiguration an der Doppelbindung an.

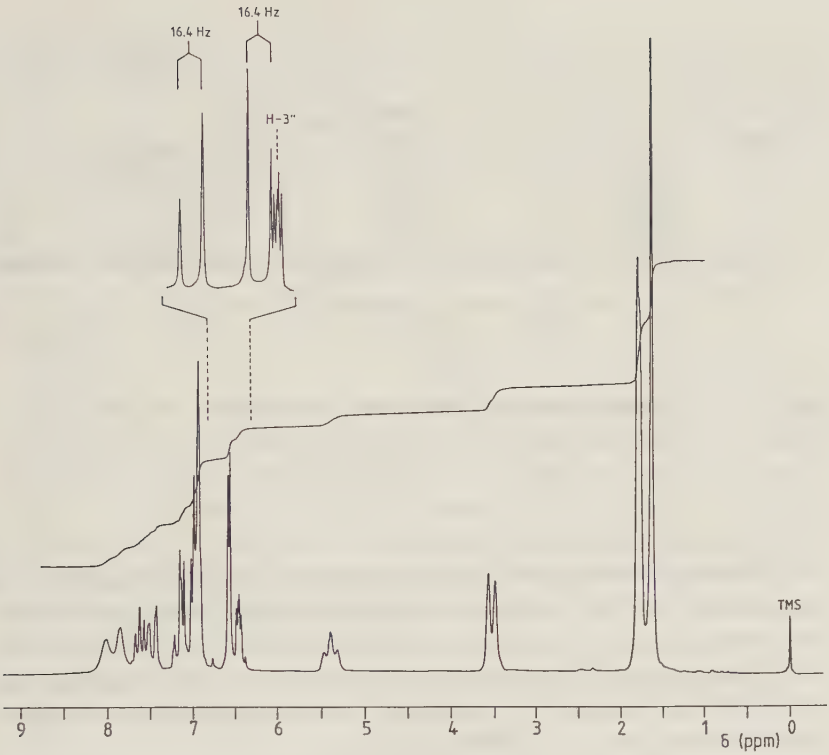
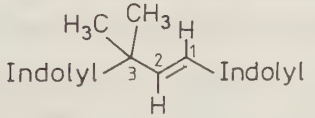


Abb. 56. ^{1}H-NMR-Spektrum (90 MHz) von Annonidin C (**119**)
(mit Ausschnitt aus dem 400 MHz-Spektrum)



118

Diese Befunde fordern eine Struktur, in der die beiden Indole über C-1 und C-3 eines 3-Methyl-1-butens miteinander verknüpft sind (Formel **118**). Auch in diesem Fall muß an einem der beiden Indole die Prenylgruppe lokalisiert sein.

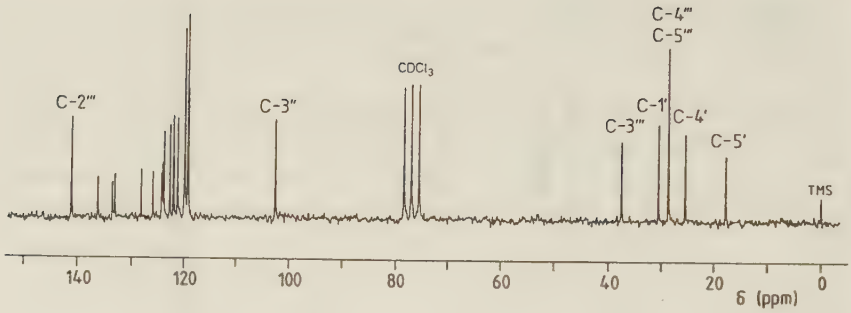
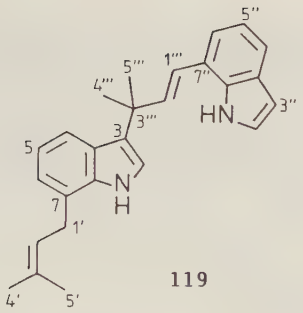


Abb. 57. ^{13}C-NMR-Spektrum (22.5 MHz) von **119**

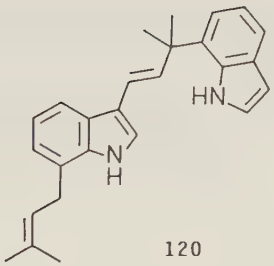
Das ^{13}C-NMR-Spektrum (Abb. 57) bestätigte diese Überlegungen: Im Hochfeldbereich des Spektrums treten neben den drei Resonanzen der Prenylgruppe (Triplett bei 30.7 ppm, Quartetts bei 25.6 und 17.9 ppm) ein deutlich intensiveres Signal bei 28.8 ppm (Quartett) für die beiden Methylgruppen und die Resonanz eines quartären C-Atoms bei 37.8 ppm (C-3‴) auf.

Im Tieffeldbereich kann das Signal bei 141.4 ppm (Dublett) einem der beiden Doppelbindungskohlenstoffe zugeordnet werden. Die andere Doppelbindungsresonanz ist aufgrund der Vielzahl der (teilweise zusammenfallenden) tertiären Signale nicht eindeutig zuzuordnen. Gegenüber den Spektren von **115** und **117** wird jedoch im Tieffeldbereich ein quartäres C-Atom weniger beobachtet.

Das ^{13}C-NMR-Spektrum ließ auch ohne vollständige Zuordnung erkennen, daß wie in **115** beide C-7 und ein C-3 substituiert sein müssen. Das CH_2-Signal bei 30.7 ppm forderte wiederum die Lokalisierung der Prenylgruppe an einem der beiden C-7.
Aufgrund dieser Befunde konnten die Strukturalternativen **119** und **120** formuliert werden.



119



120

Für die abschließende Klärung dieses Strukturproblems bot sich eine massenspektrometrische Lösung an, denn bei Spaltungsreaktionen im Bereich des verbrückenden Substituenten waren für **119** und **120** eindeutig unterscheidbare Fragmente zu erwarten. Allerdings ließ das MS des isolierten Alkaloids keinerlei Rückschlüsse zu, da durch die Doppelbindung im verbrückenden Substituenten Spaltungen in α-Stellung zu den Indolen offensichtlich weitestgehend unterdrückt sind.

Um die Spaltung in α-Stellung zu begünstigen, wurde die Verbindung katalytisch hydriert. Dabei entstand ein Tetrahydroprodukt,

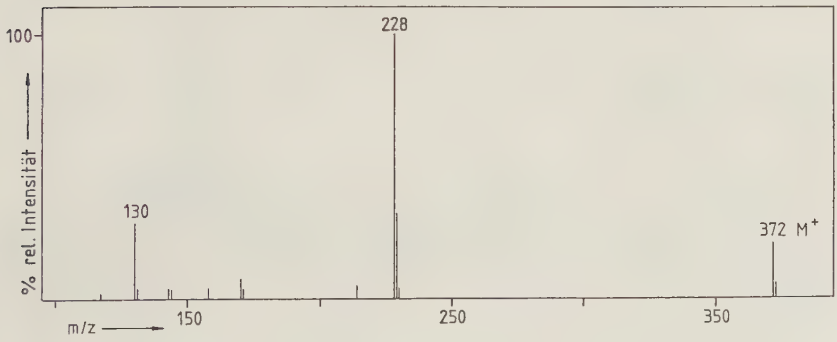


Abb. 58. Massenspektrum von Tetrahydro-annonidin C (121)

dessen Massenspektrum (Abb. 58) aufgrund der Schlüsselfragmente (Abb. 59) bei m/z 228 und 130 nur mit der Struktur **121** korrelierbar ist.
Für das zweite Hauptalkaloid aus A. mannii, das wir Annonidin C genannt haben, ergab sich daraus eindeutig Struktur **119**.

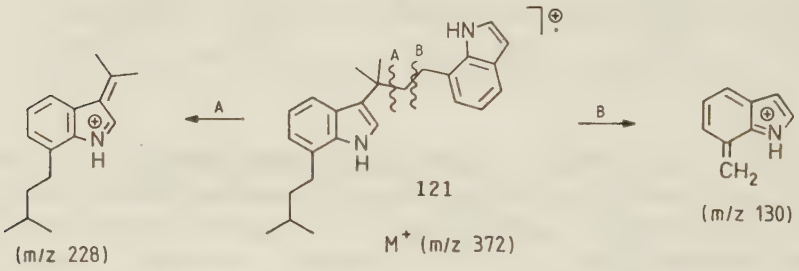


Abb. 59. MS-Fragmentierung von **121**

2.2.2.7. Annonidin D (= 3-[1,1-Dimethyl-3-(6-indolyl)-2-propenyl]-7-(3-methyl-2-butenyl)indol, **124**)

Ein weiteres Nebenalkaloid fiel in Fraktion A.m.12.3 als farbloses Öl (7 mg) an.

Das UV-Spektrum (Maxima bei 225 und 292 nm, Schultern bei 238 und 247 nm) glich in seinem Erscheinungsbild dem Spektrum von Annonidin C (**119**). Das Massenspektrum zeigte mit dem Molekülion bei m/z 368 erneut eine zu den anderen Annonidinen isomere Verbindung an.

Anhand des ^{1}H-NMR-Spektrums (Abb. 60) ließ sich die Verwandtschaft mit Annonidin C (**119**) deutlich erkennen.

Der Unterschied in der chemischen Verschiebung der beiden vicinalen olefinischen Protonen ist allerdings so gering, daß die beiden äußeren Linien des AB-Systems (bei 6.53 ppm) auch im 400 MHz-Spektrum (Abb. 61, Pfeile) nur sehr schwach erscheinen, während die beiden inneren Linien zusammenfallen. Ein Wechsel des Lösungsmittels (Benzol oder Aceton) führte zu keiner Veränderung dieses experimentellen Sachverhalts.

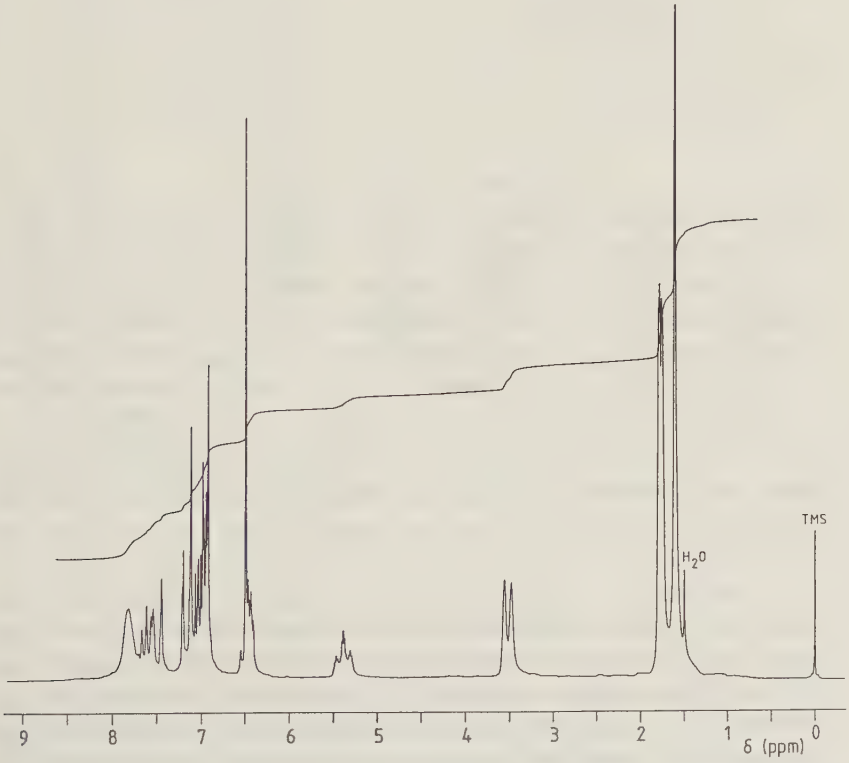


Abb. 60. ^{1}H-NMR-Spektrum (90 MHz) von Annonidin D (124)

Das ^{13}C-NMR-Spektrum erlaubte die Feststellung, daß ein C-3 und ein C-7 substituiert sein müssen, weil jeweils nur ein Signal für ein unsubstituiertes C-3 (bei 102.6 ppm) und ein unsubstituiertes C-7 (bei 108.8 ppm) auftreten. Die Methylenresonanz des Prenylsubstituenten bei 30.7 ppm forderte auch in diesem Fall die Lokalisierung am C-7 eines Indols.

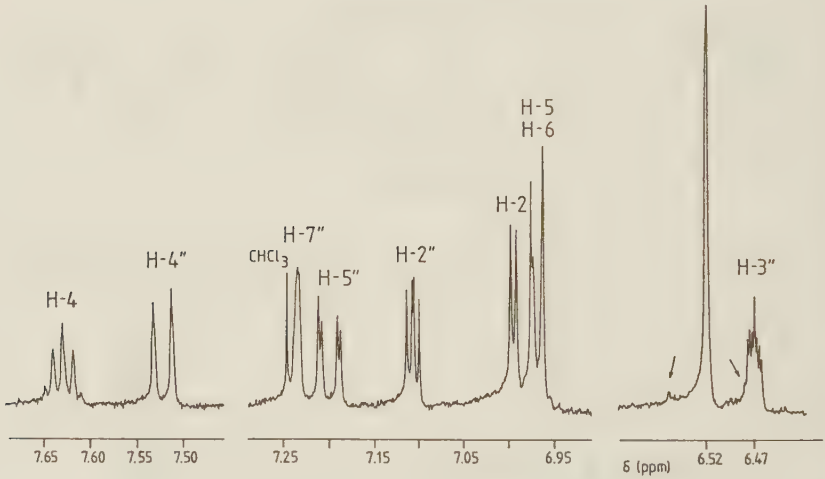
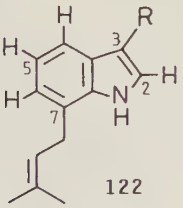


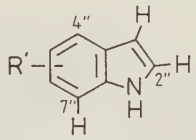
Abb. 61. Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum (400 MHz) von **124**

Da sich Substitutionen an den anderen Positionen des Indols anhand des ^{13}C-NMR-Spektrums nicht entsprechend einfach und eindeutig ableiten lassen, wurde zur Bestimmung der dritten Substitutionsstelle das ^{1}H-NMR-Spektrum (aufgenommen bei 400 MHz) im Aromatenbereich (Abb. 61) analysiert: Das Signal bei 6.47 ppm, das dem H-3 eines gleichzeitig in Position 2 unsubstituierten Indols zuzuordnen ist, weist neben den Kopplungen zum H-2 (J= 3.2 Hz) und zum NH (J= 2.2 Hz) eine weitere Kopplung von 1 Hz auf.

Diese Fernkopplung zwischen dem H-3 und dem H-7 [71] zeigt an, daß in diesem Indol sowohl das C-3 als auch das C-7 nicht substituiert sind.
Anhand der diskutierten Befunde ließen sich die Teilstrukturen **122** und **123** formulieren.



122

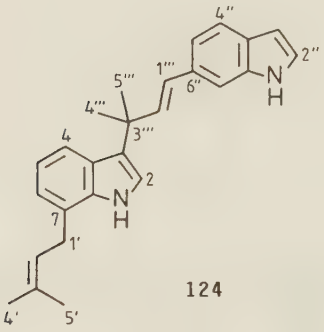


123

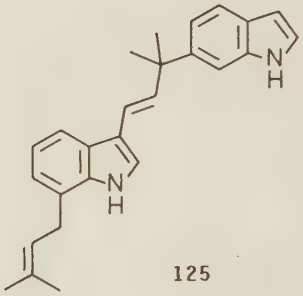
Da in **122** die Substituenten bereits eindeutig festgelegt sind, konnte dieser Partialstruktur das Dublett (J= 2.4 Hz) bei 6.99 ppm für das H-2 zugeordnet werden. Für die Protonen an C-4, C-5 und C-6 fanden sich die Signale bei 7.63 (1H) und 6.97 ppm (2H), die wie in 7-(3,3-Dimethylallyl)indol (**111**) ein System höherer Ordnung bilden.

Das Doppeldublett bei 7.11 ppm ($J_{2,3}$= 3.2 Hz, $J_{1,2}$= 2.4 Hz) war dagegen dem H-2 der Partialstruktur **123** zuzurechnen.
Es verblieben somit noch drei Resonanzen für die Protonen am Benzolring von **123**. Aus der Lage und dem Kopplungsmuster dieser Signale konnte eindeutig eine Substitution an C-6 abgeleitet werden, denn es besteht gute Übereinstimmung mit den ^{1}H-NMR-Daten der in Position 6 prenylierten Hexalobine (s. Tab. 4, S. 45): Das Signal des H-4 erscheint bei relativ tiefstem Feld (7.52 ppm) als Dublett mit ortho-Kopplung (J= 8.3 Hz). Das benachbarte H-5 (bei 7.20 ppm) zeigt zusätzlich eine meta-Kopplung (J= 1.5 Hz). Die Resonanzlage des verbreiterten Singuletts bei 7.23 ppm entspricht der Erwartung für das H-7 eines in Position 6 substituierten Indols.

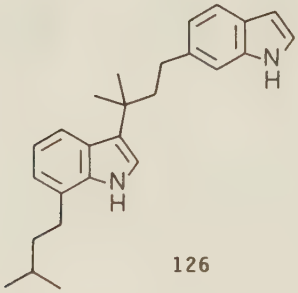
Als Resultat dieser Überlegungen blieben analog zum Annonidin C (**119**) für die Verbindung die beiden Strukturalternativen **124** und **125**. Auch in diesem Fall wurde die Struktur der Verbindung anhand des Massenspektrums ihres Tetrahydroderivats **126** als **124** (= Annonidin D) festgelegt.



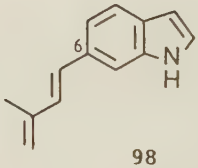
124



125



126



98

Im ^{13}C-NMR-Spektrum von **124** war dem substituierten C-6" die Resonanz bei 132.5 ppm (quartäres C-Atom) zuzuordnen. Dadurch wurde das oben abgeleitete Substitutionsmuster bestätigt, denn im vergleichbar substituierten Indolderivat **98** erscheint die Resonanz des C-6 bei 131.8 ppm [106], während in 3,5-Hexalobin E (**41**) (s. S. 53) das Signal des substituierten C-5 bei 128.9 ppm liegt.

2.2.2.8. Annonidin E (= 3-[1,1-Dimethyl-3-(7-indolyl)-2-propenyl]-7-(3-methyl-2,3-epoxybutyl)indol, **127**)

In Fraktion A.m.14.2 fiel ein weiteres Nebenalkaloid in nur geringer Menge (2 mg) an.

Das UV-Spektrum war mit dem Spektrum des Annonidins C (**119**) identisch.

Das Massenspektrum (Abb. 62) zeigt gegenüber den bisher besprochenen Annonidinen A - D ein um 16 ME höheres Molekülion bei m/z 384. Das hochaufgelöste MS ergab, daß diese Differenz durch ein zusätzliches Sauerstoffatom ($C_{26}H_{28}N_2O$) bedingt ist.

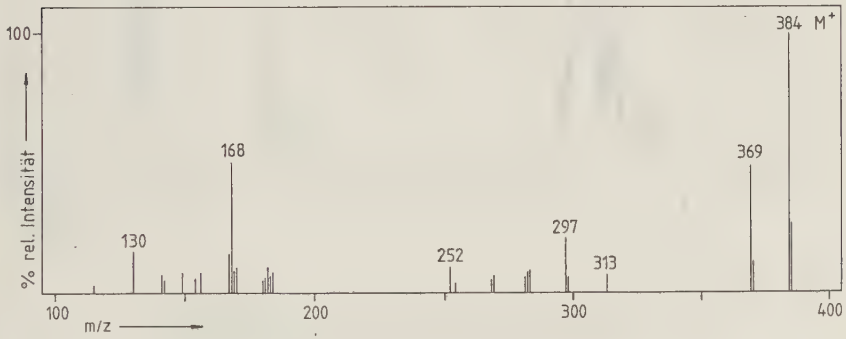


Abb. 62. Massenspektrum von Annonidin E (**127**)

Im ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 63) werden anstatt der Signale des Prenylsubstituenten zwei Methylsinguletts bei 1.52 und 1.39 ppm sowie Resonanzen von insgesamt drei Protonen zwischen 3.24 und 2.96 ppm beobachtet. Diese Werte stimmen mit den in der Hexalobin-Reihe beobachteten ^{1}H-NMR-Daten epoxidierter Prenylsubstituenten gut überein.

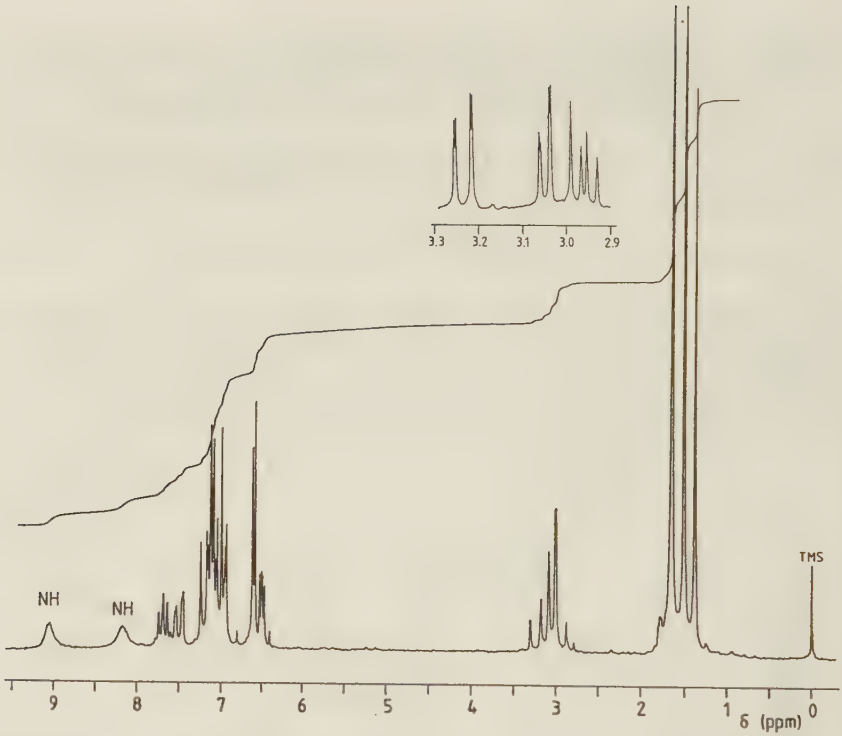
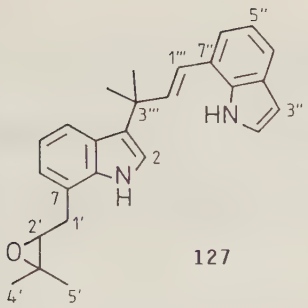


Abb. 63. ^{1}H-NMR-Spektrum (90 MHz) von Annonidin E (**127**)
(mit Ausschnitt aus dem 400 MHz-Spektrum)

Bei den anderen Resonanzen finden sich nur geringfügige Verschiebungen gegenüber dem Spektrum von **119**. Lediglich eines der beiden NH-Signale erscheint bei deutlich tieferem Feld.

Diese Befunde sprachen dafür, daß sich die beiden Verbindungen nur durch die Epoxidation des Prenylsubstituenten unterscheiden; es resultierte somit der Strukturvorschlag **127** (= Annonidin E).



127

Die Richtigkeit unserer Überlegungen ergab sich aus dem ^{13}C-NMR-Spektrum: Resonanzen bei 64.5, 58.9, 33.5, 24.7 und 18.9 ppm entsprachen den für die Epoxyprenylgruppe zu erwartenden Verschiebungen (s. Tab. 5, S. 46). Die übrigen Signale wiesen mit Ausnahme des C-7, das durch die Epoxidierung etwas nach höherem Feld verschoben ist (vgl. S. 45), nur geringe Unterschiede zum Spektrum des Annonidins C (**119**) auf.

Wegen der geringen isolierten Substanzmenge konnten Untersuchungen zur Stereochemie an der Epoxyprenylgruppe von Annonidin E (**127**) bisher noch nicht durchgeführt werden.

2.2.3. Untersuchungen zur biologischen Aktivität

Auch die aus Annonidium mannii isolierten Indolalkaloide wurden im Plattendiffusionstest auf antimykotische Aktivität gegen Saprolegnia asterophora untersucht.

Dabei wurde nur für die monoprenylierte Verbindung **111** Aktivität festgestellt, während sich die Annonidine A bis E als nicht wirksam erwiesen.
Die Aktivität von **111** liegt im gleichen Bereich (Hemmhofdurchmesser: 15 mm bei 50 µg und 20 mm bei 150 µg) wie die der wirksamsten Verbindungen aus Hexalobus crispiflorus (vgl. S. 102).

2.2.4. Ergebnisse und Diskussion

2.2.4.1. Gehalt und Vorkommen der isolierten Verbindungen

Aus dem Petroletherextrakt der Stammrinde von Annonidium mannii wurden acht Verbindungen isoliert und in ihrer Struktur aufgeklärt.

Bezogen auf das eingesetzte Pflanzenmaterial ergab die Perkolation mit Petrolether eine Extraktausbeute von 0.6 %.
Zum überwiegenden Teil (60%) bestand dieser Extrakt aus dem Hauptinhaltsstoff Polycarpol (**14**), der Gehalt an den übrigen Verbindungen war wesentlich geringer (Tab. 20).

Tab. 20. Unpolare Inhaltsstoffe aus A. mannii; (isolierte Menge und Anteil am Petroletherextrakt)

Verbindung	isolierte Menge (aus 2 kg Rinde)	Anteil (in %)
Polycarpol (**14**)	7.5 g	60
7-(3-Methyl-2-butenyl)-indol (**111**)	240 mg	1.9
7-(3-Methyl-1,3-butadienyl)indol (**113**)	4 mg	0.04
Annonidin A (**115**)	38 mg	0.3
Annonidin B (**117**)	11 mg	0.09
Annonidin C (**119**)	54 mg	0.4
Annonidin D (**124**)	7 mg	0.06
Annonidin E (**127**)	2 mg	0.02

Wie bereits erwähnt, wurde Polycarpol (**14**) bisher nur in Pflanzen aus der Familie der Annonaceen als Bestandteil der Rinde aufgefunden [38].
Der verhältnismäßig hohe Gehalt (3.7 g/kg Stammrinde) dieser Verbindung in Annonidium mannii liegt deutlich über den bisher in anderen Annonaceen beobachteten Werten von 0.5 bis 1.6 g/kg Pflanzenmaterial [120,131,132].

Polycarpol (**14**) ist das erste 15-Hydroxy-Derivat des Lanostans, das aus einer höheren Pflanze isoliert wurde [48]. Da die wenigen anderen bisher bekannten Vertreter dieses Verbindungstyps ausschließlich in Pilzen nachgewiesen worden sind, hat man zunächst eine Pilzkontamination des Pflanzenmaterials diskutiert [48]. In Anbetracht der offensichtlichen Verbreitung dieser Substanz in Pflanzen aus der Familie der Annonaceen ist diese Annahme als unwahrscheinlich anzusehen [48]. Da bisher trotz gezielter Suche in benachbarten Pflanzenfamilien Polycarpol nicht gefunden wurde, kommt diesem Triterpen Bedeutung als chemotaxonomischer Marker zu [38].

7-(3-Methyl-2-butenyl)indol (**111**) wurde bisher noch nicht in höheren Pflanzen aufgefunden, sondern nur aus den beiden Lebermoosen Riccardia sinuata und R. incurvata isoliert [128]. Diese beiden Spezies enthalten neben **111** auch 6-(3-Methyl-2-butenyl)indol (**99**), das in relativ großer Menge darüberhinaus auch in Riccardia multifida nachgewiesen wurde [133].

Die Annonidine A bis E (**115**, **117**, **119**, **124** und **127**) oder vergleichbare Verbindungen sind in der Literatur bisher nicht bekannt.

2.2.4.2. Biogenetische Aspekte - Diskussion des Artefaktproblems

Die zur Biosynthese der Hexalobine angestellten grundsätzlichen Überlegungen (s. S. 110) können auch für die Bildung von 7-(3-Methyl-2-butenyl)indol (**111**) diskutiert werden.
Unklar ist, ob es sich bei 7-(3-Methyl-1,3-butadienyl)indol (**113**) um einen Vorläufer oder ein Folgeprodukt von **111** handelt.

In **111** und **113** sehen wir die unmittelbaren Bausteine der Annonidine A und C (**115** und **119**), denn FRANKE [129] konnte zeigen, daß diese beiden Annonidine aus **111** und **113** unter Säurekatalyse (Trifluoressigsäure) dargestellt werden können (Abb. 64).

Obwohl Annonidin A (**115**) ein Asymmetriezentrum aufweist, ist die aus A. mannii isolierte Verbindung nicht optisch aktiv. Da für **115** im CD-Spektrum keine Cotton-Effekte meßbar waren, mußte davon ausgegangen werden, daß **115** als Racemat vorliegt. Dieser Sachverhalt konnte durch ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchungen bewiesen werden, denn das aus A. mannii isolierte **115** zeigte bei

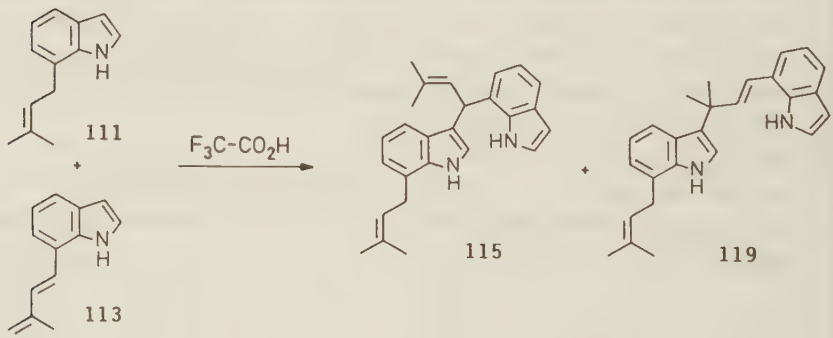
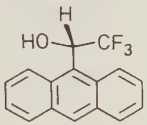


Abb. 64. Synthese der Annonidine A (**115**) und C (**119**) nach FRANKE [129]

Vermessung in Gegenwart von (S)-2,2,2-Trifluoro-1-(9-anthryl)-ethanol (**128**, vgl. S. 95) die gleiche Signalverdopplung wie das racemische Syntheseprodukt **115** [129].



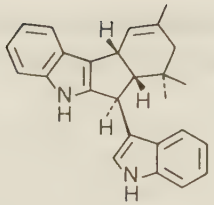
128

Aufgrund dieser Befunde stellt sich in besonderer Weise die Frage, ob es sich bei den Annonidinen um Artefakte handeln könnte.

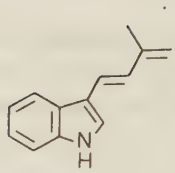
Unseres Erachtens kann mit Sicherheit davon ausgegangen werden, daß jedenfalls die Annonidine A (**115**) und C (**119**) bereits im getrockneten Pflanzenmaterial vorhanden sind, denn diese beiden Hauptverbindungen sind schon nach wenigen Minuten im (kalten!) Petrolether-Perkolat nachweisbar (DC). Eine sehr rasche Bildung im Zuge der Extraktion mit Petrolether erscheint auch dadurch ausgeschlossen, daß ein wäßriger Extrakt des Pflanzenmaterials neutral reagierte, und außerdem die Reaktion zwischen **111** und **113** in diesem Lösungsmittel durch Zusatz von (gemahlenem) Pflanzenmaterial nicht katalysiert werden konnte [106].

Somit käme für eine eventuelle Bildung als Artefakte nur noch die Entstehung der Annonidine im Zuge der Trocknung des Pflanzenmaterials in Frage.

Interessanterweise wurde auch Yeuhchuken (**129**), das erst in jüngster Zeit von KONG et al. [134] in Murraya paniculata aufgefunden wurde, in racemischer Form isoliert. Dieses neuartige dimere Indolalkaloid, das - in einer als biomimetisch bezeichneten Synthese - ebenfalls durch säurekatalysierte Dimerisierung mit Trifluoressigsäure aus 3-Isoprenylindol (**130**) präparativ zugänglich ist [135], weist durchaus strukturelle Analogien zu den Annonidinen auf.



129



130

KONG et al. werteten die Tatsache, daß **129** aus M. paniculata als Racemat isoliert wurde, als "Hinweis auf eine Bildung durch nicht-enzymatische Kondensation einer monomeren Vorstufe" [134]. Diese Formulierung erscheint jedoch zur Beschreibung des zugrundeliegenden Problems wenig geeignet, da unseres Erachtens durch das Auftreten eines Racemats eine enzymatische Reaktion keinesfalls ausgeschlossen wird. Weiterhin wird der Aspekt einer möglichen Entstehung von **129** als Artefakt nicht zum Ausdruck gebracht.

Weitere Versuche zur Synthese der Annonidine A und C zeigten, daß die Reaktion zwischen **111** und **113** bei Verwendung von Essigsäure (in Petrolether) oder Oxalsäure (in wäßrigem Milieu) auch bei hoher Säurekonzentration nicht abläuft [106]. Deshalb erscheint es fraglich, ob unter "physiologischen Bedingungen" (z.B. Pflanzensäuren, wäßriges Milieu) eine nicht-enzymatische Bildung der Annonidine aus **111** und **113** eintreten kann. Diese Befunde sprechen auch gegen eine Entstehung der Annonidine im Zuge der Trocknung.

Aus den Strukturen der anderen aufgefundenen Annonidine lassen sich keine weiteren Rückschlüsse auf die Entstehung dieser Substanzklasse ziehen. Überträgt man den oben für **115** und **119** postulierten Bildungsweg, so kommen als Vorstufen für Annonidin B (**117**) und D (**124**) die Butadienylindole **130** und **98** in Betracht (Abb. 65).

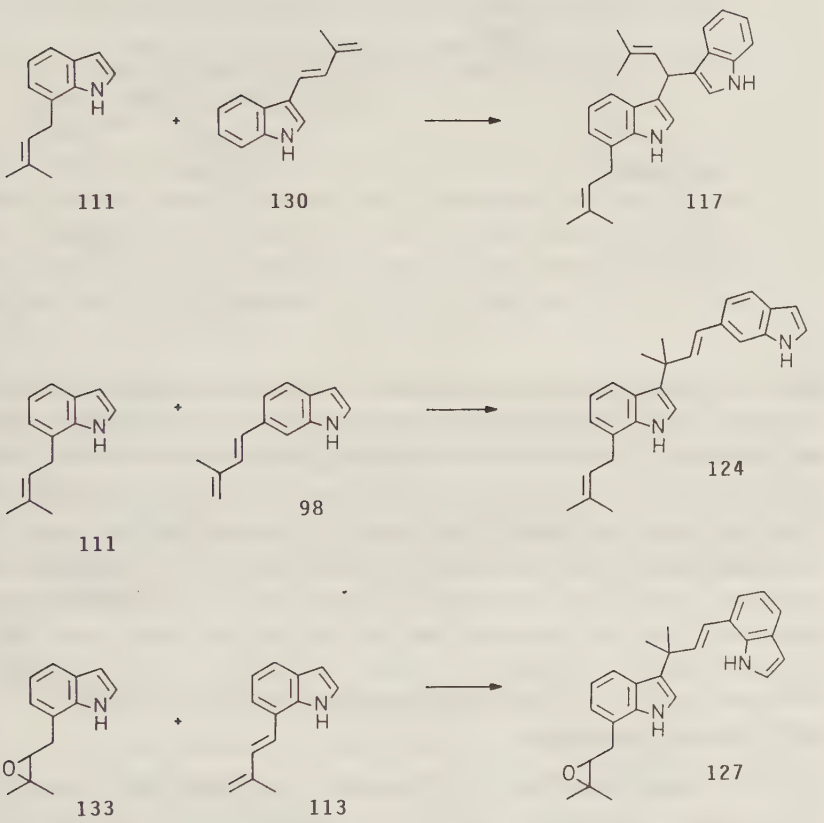
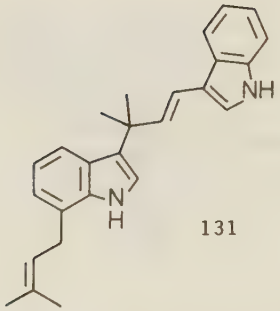
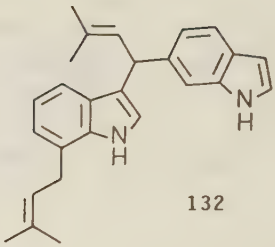


Abb. 65. Mögliche Bildungswege für die Annonidine B (**117**), D (**124**) und E (**127**)

Die Tatsache, daß neben **117** und **124** die jeweils korrespondierende 1,3- bzw. 1,1-verknüpfte Verbindung (**131** bzw. **132**) nicht beobachtet wurde, spricht nicht zwangsläufig gegen eine Entstehung als Artefakt, da dies auch durch eine unterschiedliche Reaktivität von **130** und **98** bedingt sein könnte.



131



132

Obwohl uns auch von **98** synthetisches Vergleichsmaterial *) zur Verfügung stand, konnten wir bisher weder diese Verbindung noch **130** im Petroletherextrakt von A. mannii nachweisen.

Allerdings muß aufgrund der beobachteten Konzentrationsverhältnisse zwischen den Annonidinen davon ausgegangen werden, daß (wenn überhaupt) nur sehr geringe Mengen (< 1 mg) an **130** und **98** vorhanden sind. Diese Feststellung gilt auch für das Epoxyprenylindol **133**, das als Vorläufer des nur in sehr geringer Menge isolierten Annonidins E (**127**) in Frage kommt (Abb. 65). In diesem Fall kann allerdings auch eine Epoxidierung von Annonidin C (**119**) diskutiert werden.

Da bei unseren bisherigen Untersuchungen am Petroletherextrakt von A. mannii ausgesprochene Nebenkompomenten nicht berücksichtigt wurden, kann das Vorhandensein von **130**, **98** und **133** in geringen Mengen zur Zeit keineswegs ausgeschlossen werden. Trotzdem halten wir es für unwahrscheinlich, daß im Zuge des Extraktionsprozesses oder der Separierung die Bildung der Annonidine aus monoprenylierten Indolen eingetreten ist.

---

*) Herrn D. FRANKE danke ich für die Überlassung von **98**.

2.2.4.3. Chemotaxonomische Bedeutung der Indolalkaloide aus Annonidium mannii, Hexalobus crispiflorus und H. monopetalus

Durch den Nachweis prenylierter Indole auch in Annonidium mannii wird unsere Hypothese einer ausgedehnteren Verbreitung derartiger unpolarer Alkaloide in Annonaceen offenbar bestätigt. Inwieweit dieser Befund verallgemeinert werden darf, kann erst durch zukünftige phytochemische Analysen an weiteren Vertretern dieser Familie geklärt werden.

Aus chemotaxonomischer Sicht interessant erscheint uns die Tatsache, daß die in Hexalobus crispiflorus und A. mannii vorkommenden Aporphinalkaloide weitgehend übereinstimmen *), während sich die Indolalkaloide strukturell unterscheiden. Den verschiedenen Typen prenylierter Indolalkaloide könnte somit Bedeutung als chemotaxonomisches Unterscheidungsmerkmal innerhalb der Unterfamilie Annonoideae (s. S. 11) zukommen.

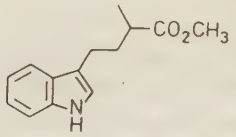
Vorkommen prenylierter Indole als Naturstoffe

Die bisher in Annonaceen aufgefundenen Indolalkaloide wurden bereits an anderer Stelle dieser Arbeit zusammenfassend besprochen (s. S. 115).
In recht geringem Umfang sind prenylierte Indole auch aus anderen Pflanzenfamilien isoliert worden: Das Vorkommen der Monoprenylindole **99** und **111** in Lebermoosen der Gattung Riccardia und das dimere Prenylindol Yuehchuken (**129**) aus Murraya paniculata (= M. exotica) (Rutaceae) wurden bereits oben diskutiert (s. S. 149 u. S. 151).

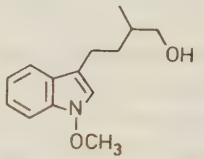
---

*) Im Methanolextrakt von A. mannii haben wir bisher als Hauptalkaloide Anonain, Asimilobin, Norstephalagin und 3-Hydroxynornuciferin sowie als Nebenkomponente Liriodenin nachgewiesen (vgl. Tab. 1, S. 18).

Aus der gleichen Pflanze wurden mit Paniculidin A (**134**) und Paniculidin B (**135**) zwei weitere Indolderivate isoliert [136], die eine vom Isopren ableitbare Seitenkette am C-3 des Indols aufweisen.

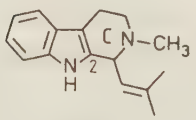


134

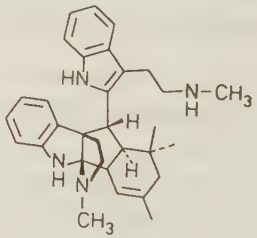


135

Weiterhin erwähnenswert erscheinen uns Tetrahydro-ß-carbolin-Alkaloide vom Typ des Borrenins (**136**) [137], bei denen eine Prenylgruppe an der Zyklisierung des Tryptamins zum Ring C beteiligt ist. Verbindungen dieses Typs wurden in der Rutacee Flindersia fournieri und auch in Borreria verticillata (Rubiaceae) aufgefunden [137-140]. Beide Pflanzen enthalten auch verschiedene Bisindolalkaloide wie z.B. Borreverin (**137**) [140], die durch Dimerisierung aus **136** oder ähnlichen Verbindungen hervorgehen dürften.

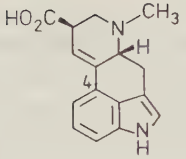


136

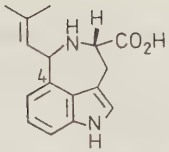


137

Aus biogenetischer Sicht ist Borrenin (**136**) vergleichbar (Biogeneseschritt: C-Prenylierung an C-4 bzw. an C-2) mit den Ergotalkaloiden (z.B. Lysergsäure (**138**), Clavicipinsäure (**139**) [141]), auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.



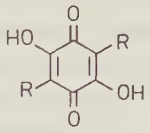
138

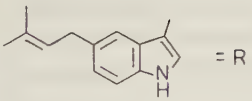


139

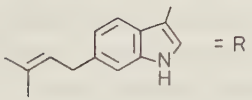
Der entscheidende Unterschied zwischen den letztgenannten Alkaloidtypen und den einfachen Prenylindolen besteht jedoch darin, daß die Seitenkette des Tryptophans noch vorhanden ist.

Die gleiche Feststellung gilt auch für Stoffwechselprodukte verschiedener Mikroorganismen, die nicht selten das Strukturelement eines prenylierten Indols enthalten. Neben den bereits erwähnten Verbindungen vom Typ des Echinulins (**95**) [112], die bis zu drei Prenylgruppen an einem Indolkern aufweisen, seien hier als weitere Beispiele die 3-Indolylbenzochinone **140** - **142** genannt, die aus verschiedenen Schimmelpilzen der Gattung Chaetomium isoliert wurden [142,143].

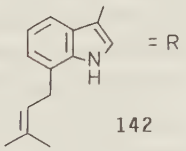




140



141



142

Unter Berücksichtigung dieses Umfelds stellt sich die Frage, ob es sich bei den Annonidinen (bzw. deren Vorläufern) und Hexalobinen um Stoffwechselprodukte von in oder auf der Rinde lokalisierten Schimmelpilzen oder niederen Pflanzen handeln könnte.

Die erstgenannte Möglichkeit glauben wir ausschließen zu können, da das untersuchte Pflanzenmaterial trocken war und einen offensichtlichen Pilzbefall nicht erkennen ließ. Zudem sollten derartige Verbindungen als Stoffwechselprodukte von Schimmelpilzen weiter verbreitet und vor allem in der Rinde von Pflanzen aus verschiedenen Familien nachweisbar sein.

In Anbetracht der Isolierung der monoprenylierten Indole **99** und **111** aus verschiedenen Riccardia-Arten diskutieren wir die Möglichkeit, daß die Hexalobine und Annonidine von in der Rinde lebenden niederen Pflanzen stammen. Dies kann in Betracht gezogen werden, da Lebermoose aus der Ordnung Metzgeriales, der auch die oben genannten Riccardiaceen angehören, in den tropischen Regenwäldern weit verbreitet vorkommen [144]. Neben Epiphyten gibt es u.a. auch rindenbewohnende und mikroskopisch kleine, mit bloßem Auge kaum erkennbare Arten [144]. Eine sehr genaue Überprüfung des Pflanzenmaterials unter diesem Gesichtspunkt erscheint deshalb sinnvoll, geht aber über den Rahmen unserer phytochemischen Untersuchung weit hinaus.

Gegen die zuletzt diskutierte Überlegung spricht unserer Meinung nach, daß die in Monodora-Arten aufgefundenen Monoprenylindole jeweils aus den Samen isoliert wurden (s. S. 116). Dieser Befund und insbesonders die beobachtete fungistatische Wirksamkeit der Monoprenylindole **99** und **111** (s. S. 147 u. Lit. [106]) sowie der Hexalobine (s. S. 102) weisen vielmehr darauf hin, daß diesen unpolaren Indolalkaloiden in den Annonaceen Schutzfunktion gegen Pilzbefall zukommen könnte. Eine derartige Aufgabe der chemischen Abwehr wird in der Literatur den sekundären Stoffwechselprodukten von Pflanzen zugeschrieben [13].

Interessanterweise finden sich unter den Phytoalexinen (d.h. Substanzen, die von Pflanzen z.B. nach einer Infektion gebildet werden [145,146]) auch prenylierte Verbindungen [147,148], wobei die Prenylgruppe in einigen Fällen für die Wirkung essentiell zu sein scheint [149].

2.2.4.4. Pharmakologische Aspekte

Auf die volksmedizinische Verwendung von A. mannii haben wir bereits früher (s. S. 120) hingewiesen.
Im Rahmen eines pharmakologischen Screenings konnten SANDBERG und CRONLUND [127] bei bemerkenswert geringer Toxizität verschiedene biologische Wirkungen eines Rindenextrakts von A. mannii feststellen. Neben einer Vasodilatation und Blutdrucksenkung wurden Muskelrelaxation und eine verminderte motorische Aktivität beobachtet. Diese Befunde erklären somit die volksmedizinische Anwendung einerseits bei Herzerkrankungen und andererseits als sedative Droge [127].

Von den aus A. mannii isolierten Substanzen bot sich besonders Polycarpol (**14**) für pharmakologische Untersuchungen an, da es mit etwa 0.4 % des Trockengewichts der Hauptinhaltsstoff der Rinde ist und somit auch in ausreichender Menge zur Verfügung stand.
Bei der pharmakologischen Testung konnten allerdings keine positiven Befunde erhalten werden [150]. Es ist deshalb auszuschließen, daß Polycarpol für eine der obengenannten Wirkungen verantwortlich ist.
Weitere biologische Untersuchungen mit verschiedenen Extraktfraktionen und den Annonidinen, die in unserer Arbeitsgruppe inzwischen auch synthetisiert wurden [129], sind daher geplant.

2.3. Tabernaemontana psorocarpa

Tabernaemontana psorocarpa (PIERRE ex STAPF) PICHON (früher Gabunia psorocarpa) ist ein in Westafrika beheimateter dünner Kletterstrauch [64].

Angaben über eine Verwendung dieser Pflanze in der Volksmedizin liegen uns nicht vor.

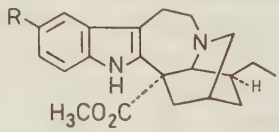
Zu Beginn unserer Untersuchungen waren keine phytochemischen Arbeiten an T. psorocarpa bekannt.

Bisher wurden in der sehr artenreichen Gattung Tabernaemontana, die zur Unterfamilie Plumerioideae der Apocynaceen gehört, praktisch ausschließlich Indolalkaloide aufgefunden. Ein vor kurzem (1984) von VAN BEEK et al. [151] publizierter, umfangreicher Übersichtsartikel über dieses Genus listet rund 250 verschiedene Indolalkaloide auf, die aus den fast 70 untersuchten Tabernaemontana-Spezies isoliert worden sind.

Die am häufigsten auftretende Gruppe bilden Verbindungen vom Ibogamin-Typ, deren prominenteste Vertreter Coronaridin (**143**) und Voacangin (**144**) in etwa jeder zweiten untersuchten Tabernaemontana-Art nachgewiesen wurden [151].

143 : R= H

144 : R= OCH_3



(abs. Konfig.)

Die übrigen Tabernaemontana-Alkaloide verteilen sich auf zehn weitere Strukturklassen, die jeweils noch in Untergruppen gliederbar sind [151]. Keiner dieser Klassen kann eine der Ibogamin-Gruppe vergleichbare chemotaxonomische Bedeutung zugeschrieben werden.

Auf eine exemplarische Vorstellung weiterer Alkaloide möchten wir an dieser Stelle verzichten, da im Rahmen der Diskussion unserer Untersuchungsergebnisse an T. psorocarpa genauer auf die chemotaxonomische Signifikanz bestimmter Strukturtypen bzw. einzelner Verbindungen eingegangen werden soll (Abschnitt 2.3.4.4, S. 244).

Eine deutlich geringere Vielfalt findet sich bei den bisher in dieser Gattung aufgefundenen nicht-alkaloidalen Inhaltsstoffen. Es handelt sich überwiegend um in höheren Pflanzen verbreitet auftretende Triterpene (hauptsächlich α- bzw. β-Amyrin und Lupeol, sowie deren Acetate) [151].
Strukturell auffällige bzw. aus chemotaxonomischer oder pharmakologischer Sicht interessante Verbindungen wurden unter den nicht-alkaloidalen Bestandteilen bisher noch nicht beschrieben.

Unsere Untersuchungen an T. psorocarpa waren deshalb in erster Linie auf die anhand chemotaxonomischer Überlegungen zu erwartenden Indolalkaloide ausgerichtet.

2.3.1. Aufarbeitung des Pflanzenmaterials

Das untersuchte Pflanzenmaterial von T. psorocarpa (Stengel und Blätter) stammte aus drei verschiedenen Lieferungen, die wir 1981, 1982 und 1984 aus Ghana erhielten *).

Wegen der relativ geringen Gesamtmenge wurden Stengel und Blätter der ersten Charge zusammen untersucht, während die Aufarbeitung des später in etwas größerer Menge angelieferten Materials nach Pflanzenteilen getrennt erfolgen konnte.

---

*) Da T. psorocarpa dort nicht sehr häufig vorkommt, war das Pflanzenmaterial nur schwer beschaffbar.

Die gemahlenen Stengel bzw. Blätter wurden mit Methanol extrahiert. Die verschiedenen Methanolextrakte aus den drei Pflanzenchargen werden nachfolgend durch die Abkürzungen T.p.-I, T.p.-II (Stengel: T.p.S-II, Blätter: T.p.B-II) und T.p.-III (T.p.S-III bzw. T.p.B-III) bezeichnet.

Die weitere Aufarbeitung des Methanolextrakts wurde bei T.p.-I einerseits, und T.p.-II bzw. T.p.-III andererseits, nicht in gleicher Weise ausgeführt, da wir aufgrund der Untersuchungsergebnisse an T.p.-I eine Modifizierung des Isolierungsverfahrens für die Alkaloide (s. unten) vornahmen.

Aufarbeitung von T.p.-I

Der Gesamtalkaloidgehalt im Methanolextrakt T.p.-I erwies sich als sehr gering.
Zur Anreicherung der Alkaloide wurde deshalb aus T.p.-I zunächst wie auch bei den bereits früher in unserem Arbeitskreis an Tabernaemontana-Spezies durchgeführten Untersuchungen [59-63] ein "basischer Chloroformauszug" (s. S. 19), hergestellt. In diesem fanden wir jedoch Alkaloide, die mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die Einwirkung der bei der Aufarbeitung zugesetzten Säure entstanden sein konnten: Für diese möglicherweise nicht-genuinen Alkaloide kommt eine glykosidisch gebundene Vorstufe in Frage, die unter den angewandten schwach sauren Extraktionbedingungen nicht stabil ist (s. S. 193).
Eine Behandlung mit Säure wurde deshalb bei den späteren Untersuchungen strikt vermieden (s. unten).

Ein kleiner Teil des Extrakts T.p.-I wurde bereits bei der ersten Untersuchung nicht mit Säure behandelt, sondern lediglich zwischen Wasser und (nacheinander) Petrolether und Ethylacetat verteilt.
In der so erhaltenen Ethylacetatfraktion waren aber die Alkaloidkonzentrationen für eine Isolierung zu gering. Diese Fraktion wurde deshalb nur auf nicht-alkaloidale Hauptinhaltsstoffe untersucht.

Im Petroletherextrakt waren keine Alkaloide nachweisbar (Kontrolle durch Säureextraktion).

Aufarbeitung von T.p.-II und T.p.-III

Die Methanolextrakte T.p.-II und T.p.-III wurden in einem Methanol/Wasser-Gemisch aufgenommen und die Lösung sukzessive mit Petrolether, Chloroform und Ethylacetat extrahiert.
Die auf diese Weise erhaltenen Extrakt-Fraktionen wurden dünnschichtchromatographisch unter Verwendung der bereits genannten Sprühreagenzien (s. S. 21) untersucht. Dabei zeigte sich, daß in der Petroletherfraktion neben großen Mengen an Chlorophyll hauptsächlich Fette und Phytosterine, jedoch keine Alkaloide vorhanden waren.
In der Chloroformfraktion fanden sich keine ausgesprochenen Hauptkomponenten. Sie enthielt bis zu 20 % Alkaloide, die offensichtlich durch diese Extraktion quantitativ erfaßt wurden, denn in der Ethylacetatfraktion, die nur einen verhältnismäßig geringen Anteil des Gesamtextrakts ausmachte, waren keine Alkaloide mehr nachweisbar.

Die wasserlösliche Fraktion, die den überwiegenden Teil des Methanolextrakts darstellte, bestand hauptsächlich aus sehr polaren Stoffen (vermutlich Oligosaccharide und lösliche pflanzliche Polymere bzw. deren Abbauprodukte). Mäßig polare Verbindungen waren nur in geringer Menge vorhanden.

Durch Anwendung der Aktivkohlemethode [152] zur Anreicherung von Glykosiden trennten wir die mäßig polaren Verbindungen aus der wasserlöslichen Fraktion von T.p.S-II ab. Die so erhaltene "Glykosid"-Fraktion war in ihrer Zusammensetzung mit der Ethylacetatfraktion vergleichbar, fiel jedoch in deutlich größerer Menge an.

Vom Methanolextrakt T.p.S-III, sowie den Extrakten aus den Blättern der Lieferungen II und III wurden jeweils nur die alkaloidhaltigen Chloroformfraktionen untersucht.

Das Pflanzenmaterial der Lieferung III (Stengel) wurde auch mit anderen Lösungsmitteln extrahiert (s. Abschnitt 2.3.3.5).

2.3.2. Trennung der Extrakte - Isolierung von Reinsubstanzen

Infolge der im vorhergehenden Abschnitt erläuterten Unterschiede bei der Extraktion erforderte auch die Trennung der verschiedenen Extrakte jeweils ein spezielles Vorgehen.

Isolierung der Alkaloide

Der aus dem Methanolextrakt T.p.-I hergestellte basische Chloroformauszug (T.p.-I.bC) wurde zur Abtrennung hochmolekularer Bestandteile mittels Gelchromatographie an Sephadex LH-20 vorgereinigt.

Aus den alkaloidhaltigen Fraktionen haben wir durch eine Folge säulenchromatographischer Trennungen an Kieselgel, Aluminiumoxid und PVA-500 zwei Hauptalkaloide und fünf Spurenalkaloide isoliert (Abb. 66).

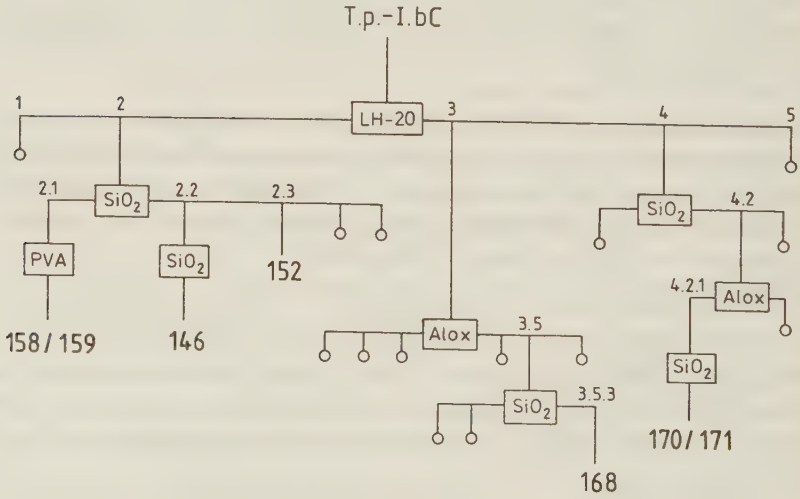


Abb. 66. Auftrennung des basischen Chloroformauszugs aus T.p.-I

Zur Anreicherung der Alkaloide aus den Chloroform-Fraktionen der Extrakte T.p.-II und T.p.-III wurde die Vortrennung an basischem Aluminiumoxid durchgeführt. Da die in T. psorocarpa enthaltenen Indolalkaloide vom sog. monoterpenoiden Typ [153] eine wesentlich höhere Basizität aufweisen als die oben beschriebenen Hexalobine bzw. Annonidine, wurden sie dabei fast vollständig von den übrigen Bestandteilen der Chloroformfraktion separiert.

Die weitere chromatograpische Auftrennung der alkaloidhaltigen Fraktionen und die Isolierung der reinen Verbindungen erfolgte dann wiederum durch Säulenchromatographien an Kieselgel und PVA-500.

Die Chloroformfraktion aus T.p.S-II (= T.p.S-II.C) unterschied sich sowohl in der Art als auch in der Anzahl der enthaltenen Alkaloide erheblich von T.p.-I.bC. Die möglichen Ursachen für diese Differenzen, die nicht als Folge der modifizierten Aufarbeitung des Pflanzenmaterials auftraten, sollen an anderer Stelle (Abschnitt 2.3.4.2) diskutiert werden.

Die Auftrennung der Chloroformfraktion T.p.S-II.C ist in Abb. 67 wiedergegeben. Es wurden insgesamt 17 Alkaloide isoliert.

In den weiteren untersuchten Chlorformfraktionen (T.p.B-II.C, T.p.S-III.C, usw.; s. Experimenteller Teil) war jeweils nur ein Teil dieser Basen enthalten (auf diese Unterschiede wird ebenfalls im Abschnitt 2.3.4.2 eingegangen). Da jedoch keine zusätzlichen Alkaloide auftraten, wurden die Trennungen nur geringfügig variiert und teilweise vereinfacht; prinzipielle Änderungen ergaben sich nicht.

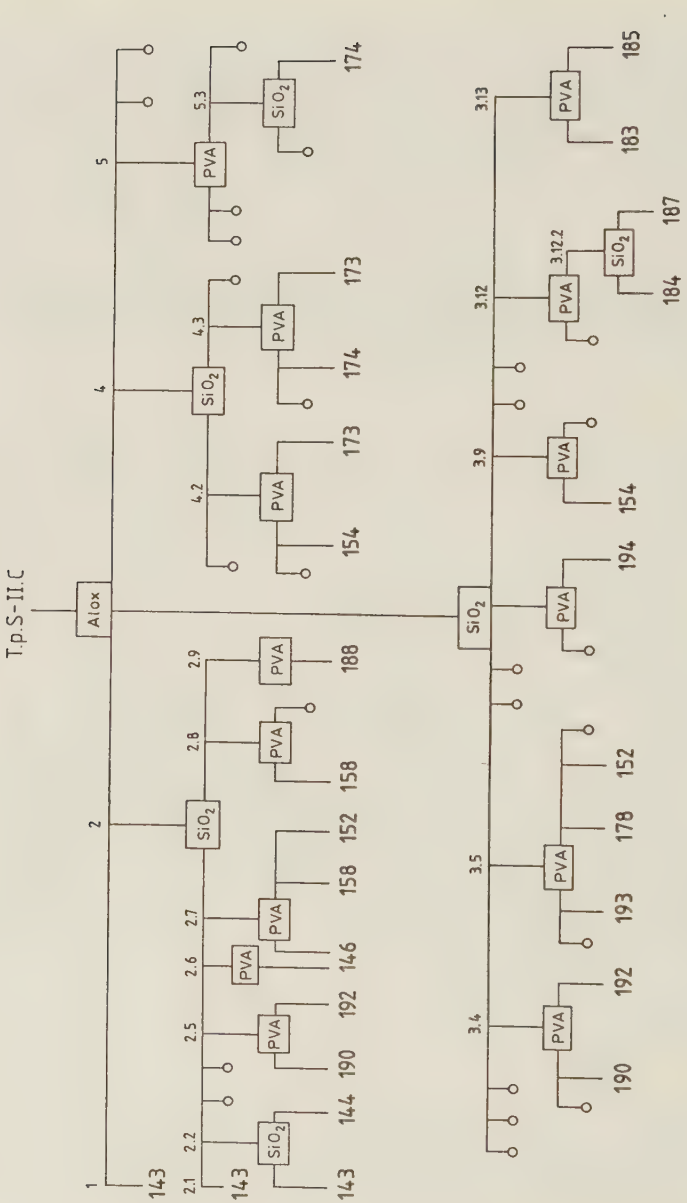


Abb. 67. Auftrennung der Chloroformfraktion aus T.p.S-II

Glykoside

Die Ethylacetatfraktion aus T.p.-I wurde - dem Vorgehen beim basischen Chloroformauszug (T.p.-I.bC) entsprechend - an Sephadex LH-20 grob fraktioniert. Nach weiteren Säulenchromatographien an Kieselgel und PVA-500 erhielt man die Hauptkomponente in reiner Form.
Die "Glykosidfraktion" aus dem Extrakt T.p.S-II wurde zunächst durch Tropfengegenstromverteilung (DCCC, s. S. 5) vorgetrennt. Die beiden UV-aktiven Hauptkomponenten konnten dadurch sehr gut separiert werden. Gleichzeitig erreichten wir eine weitgehende Abtrennung der in diesem Extrakt vorwiegend enthaltenen Zuckerbestandteile, die sich durch Adsorptionschromatographie nur sehr schlecht abtrennen ließen.
Die weitere Reinigung der Verbindungen erfolgte durch anschließende Chromatographie an Kieselgel und PVA-500.

2.3.3. Strukturermittlung der isolierten Verbindungen

2.3.3.1. 1,2,14,15-Tetradehydroaspidospermidin (**146**)

Die mit Cer-IV-Reagenz [70] auf dem DC intensiv orange anfärbende Base ($[\alpha]_D$= -180°) war in allen untersuchten Pflanzenproben von T. psorocarpa nachweisbar.
Durch die ausgesprochene Labilität der Verbindung - wahrscheinlich oxidative Prozesse, die jedoch keine faßbaren Produkte ergaben - wurde die Strukturermittlung erheblich behindert.

Das UV-Spektrum (Maxima bei 222 und 266 nm) ließ das Vorliegen eines Indoleninchromophors (**145**) erkennen [82]. In Übereinstimmung mit diesem Befund wurde im IR-Spektrum keine NH-Bande beobachtet.

Das Massenspektrum (Abb. 68) ist durch ein überragendes Molekülion bei m/z 278 gekennzeichnet; durch Hochauflösung konnte die Elementarzusammensetzung $C_{19}H_{22}N_2$ ermittelt werden.

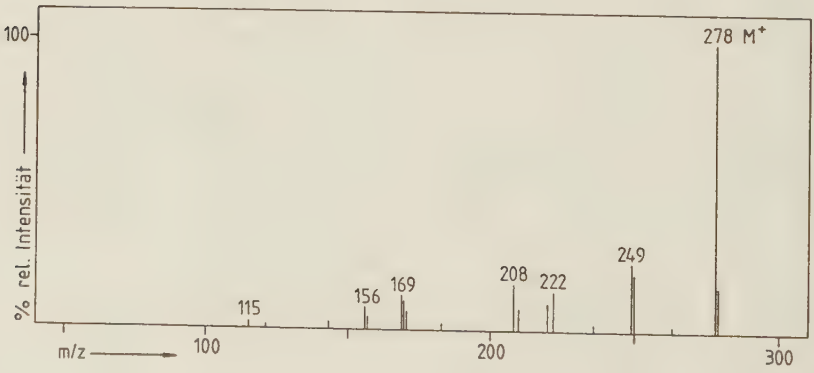


Abb. 68. Massenspektrum von 1,2,14,15-Tetradehydroaspidospermidin (**146**)

Die aus Massenspektren von Indolalkaloiden aufgrund charakteristischer Fragmentierungswege [154] häufig möglichen Rückschlüsse auf den Strukturtyp läßt das Spektrum jedoch nicht zu, da keine ausgesprochenen "Schlüsselfragmente" beobachtet werden. Eine strukturanalytisch verwertbare Information ist lediglich der Verlust von 29 ME aus dem Molekülion, der auf eine Ethylseitenkette deutet.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 69) zeigt im Tieffeldbereich zwischen 7.60 und 7.10 ppm die vier Resonanzen eines am Benzolring unsubstituierten Indols. Die bei höchstem Feld erscheinenden Signale bei 0.58 ppm (t, J= 7.5 Hz) und 0.92 ppm (q, J= 7.5 Hz) lassen erkennen, daß die aufgrund des MS zu erwartende Ethylgruppe an einem quartären Zentrum lokalisiert ist.

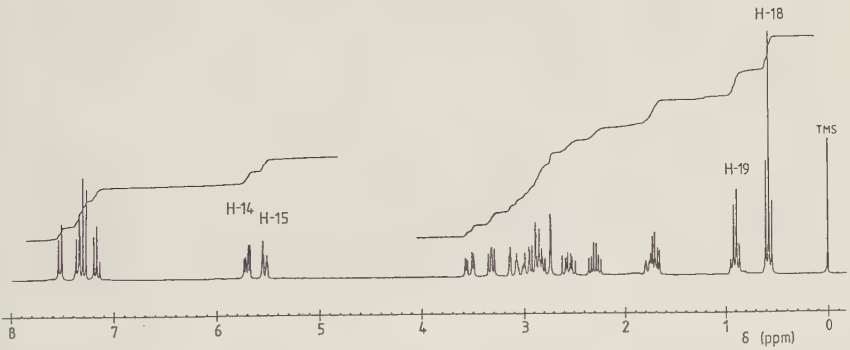
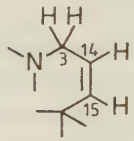
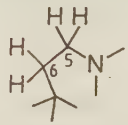
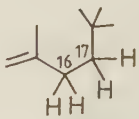
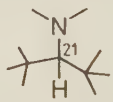


Abb. 69. ^{1}H-NMR-Spektrum **146** (250 MHz)

Durch Analyse der Kopplungen zwischen den Signalen der weiteren 13 Protonen mit Hilfe von Doppelresonanzexperimenten konnten die in Tab. 21 aufgeführten Strukturelemente abgeleitet werden.

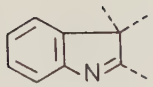
Tab. 21. ^{1}H-NMR-Daten des alicyclischen Molekülteils von **146** mit den daraus ableitbaren Strukturelementen

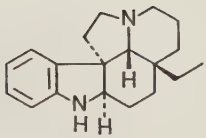
Proton	δ (ppm)	Kopplungskonst. (in Hz)	Strukturelement
H-14	5.70 ddd	J_1=10, J_2=4.5, J_3=1.7	
H-15	5.52 ddd	J_1=10, J_2=2.4, J_3=1.7	
H-3	3.44 ddd	J_1=16, J_2=4.5, J_3=1.7	
H'-3	3.10 br ddd	J_1=16, J_2=2.4, J_3=1.7	
H-5	3.32 br dd	J_1=8.5, J_2=6.5	
H'-5	2.83 ddd	J_1=12, J_2=8.5, J_3=4.8	
H-6	2.30 td	J_1=12, J_2=12, J_3=6.5	
H'-6	1.79 br dd	J_1=12, J_2= 4.8	
H-16	3.00 ddd	J_1=16.7, J_2=11, J_3=2.7	
H'-16	2.85 ddd	J_1=16.7, J_2=10, J_3=8	
H-17	2.55 ddd	J_1=14, J_2=11, J_3=8	
H'-17	1.85 ddd	J_1=14, J_2=10, J_3=2.7	
H-21	2.73 br d	J = 2	

Unter Zusammenfassung der geschilderten Ergebnisse wurde für die Base als Arbeitshypothese der Strukturvorschlag des 1,2,14,15-Tetradehydroaspidospermidins (**146**) *) formuliert.

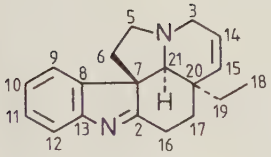
*) s. Fußnote auf S. 171.

145

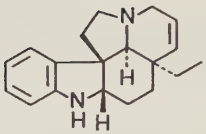




147



146 (abs. Konfig.)



148

Die Richtigkeit unserer Überlegung ließ sich durch weitere spektroskopische und chemische Untersuchungen absichern: Im Gegensatz zum bisher nicht als Naturstoff aufgefundenen Alkaloid **146** weist Aspidospermidin (**147**) einen ausgesprochen charakteristischen MS-Zerfall auf [156,157]. Dieser Fragmentierungsweg ist in **146** durch die Indoleninstruktur ausgeschlossen.
Deshalb reduzierten wir **146** mit $LiAlH_4$. Das Massenspektrum (Abb. 70) der entstandenen Dihydroverbindung stimmt mit den von GORMAN und SCHMID [158] publizierten MS-Daten für 14,15-Dehydroaspidospermidin (**148**) voll überein.

---

*) Zur Numerierung der monoterpenoiden Indolalkaloide wurde in dieser Arbeit generell das mittlerweile bevorzugt verwendete "biogenetische Numerierungssystem" von LE MEN und TAYLOR [155] benutzt. Dieses System, das strukturelle Verwandtschaften zwischen den Indolalkaloiden besonders gut erkennen läßt, hat auch den Vorteil, daß die Atome des Indolteils immer die gleichen Nummern erhalten.

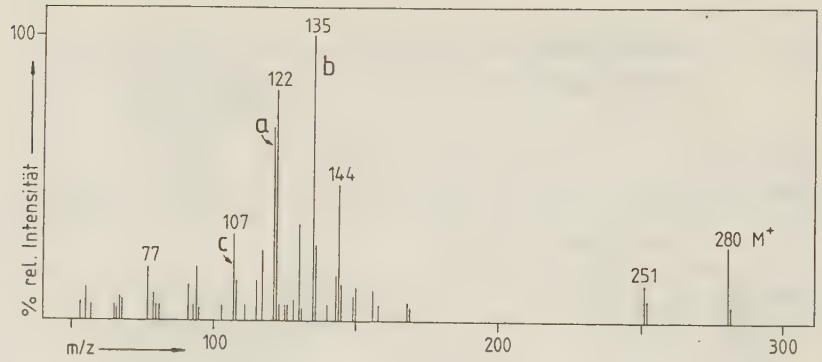


Abb. 70. Massenspektrum des Reduktionsprodukts **148**

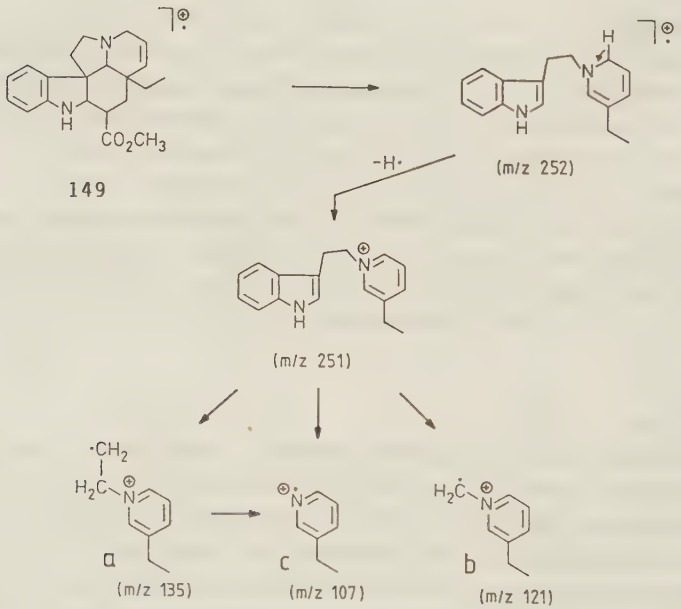
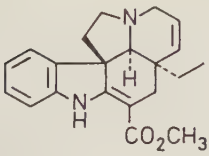


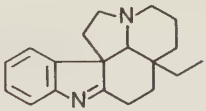
Abb. 71. MS-Zerfall von 2,16-Dihydrotabersonin (**149**) [154]

Der Charakter des Massenspektrums ist durch die 14,15-Doppelbindung gegenüber dem Spektrum des Aspidospermidins (**147**) deutlich verändert [154]. Analog zum MS-Zerfall (Abb. 71) des 2,16-Dihydrotabersonin (**149**) beobachtet man intensive Signale, die den typischen Aspidospermidin-Zerfall überlagern; diese Signale sind den Fragmenten **a**, **b** und **c** zuzuordnen [154].

Durch saure Verseifung der Methylesterfunktion mit anschließender Decarboxylierung läßt sich **146** aus (-)-Tabersonin (**150**) herstellen [159]. In diesem Zusammenhang ist **146** mehrfach als Partialsyntheseprodukt beschrieben worden [160,161]. Die dabei für **146** publizierten spektroskopischen Daten (UV, MS, ^{1}H- und ^{13}C-NMR) stimmen mit unseren Messungen gut überein.



150 (abs. Konfig.)



151

Da in unserem Arbeitskreis im Zuge einer Untersuchung an der südamerikanischen T. cymosa [162] (-)-Tabersonin (**150**) zur Verfügung stand, haben wir dieses zu **146** umgesetzt und die Identität des Produkts mit dem in T. psorocarpa aufgefundenen Alkaloid bestätigt. Durch die Übereinstimmung der Drehwerte wurde auch die absolute Konfiguration von **146** bewiesen.

Während 1,2-Dehydroaspidospermidin (**151**) sowohl in der (+)-Form wie auch in der (-)-Form mehrfach in verschiedenen Apocynaceen aufgefunden wurde [163], ist 1,2,14,15-Tetradehydroaspidospermidin (**146**) bisher nicht als Pflanzeninhaltsstoff bekannt.

2.3.3.2. 14,15-Dehydro-12-methoxyvincamin (**152**)

Das in T.p.-I und T.p.S-II aufgefundene Alkaloid fiel in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 212°C ($[\alpha]_D$ = +110°) an.

Das UV-Spektrum (Maxima bei 226, 272 und 293 nm) deutete auf einen Indolchromophor hin [82].
Im IR-Spektrum wurden eine Resonanz bei 1745 cm^{-1} (Estercarbonylgruppe) und eine Hydroxylbande bei 3520 cm^{-1}, jedoch keine NH-Resonanz beobachtet.

Das Massenspektrum (Abb. 72) weist ein intensives Molekülion bei m/z 382 ($C_{22}H_{26}N_2O_4$) auf; die bevorzugte Abspaltung von 59 ME (CO_2CH_3) zum base peak bei m/z 323 zeigt eine Methylestergruppe an.

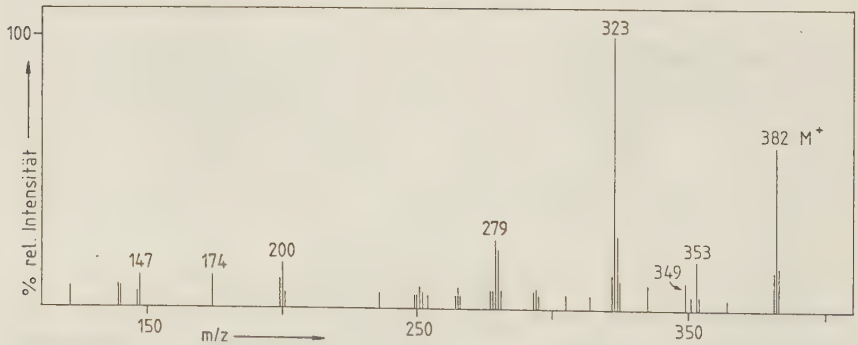


Abb. 72. Massenspektrum von 14,15-Dehydro-12-methoxyvincamin (**152**)

Das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 73) läßt aufgrund der Resonanz bei 4.28 ppm (1H, verschwindet nach D_2O-Zusatz) und der zwei Methoxysignale bei 3.85 und 3.76 ppm unmittelbar den Schluß zu, daß neben der Carbomethoxygruppe eine aliphatische Hydroxylfunktion und eine weitere Methoxygruppe vorliegen. Die letztere könnte, da im Aromatenbereich nur Resonanzen von drei Protonen erschei-

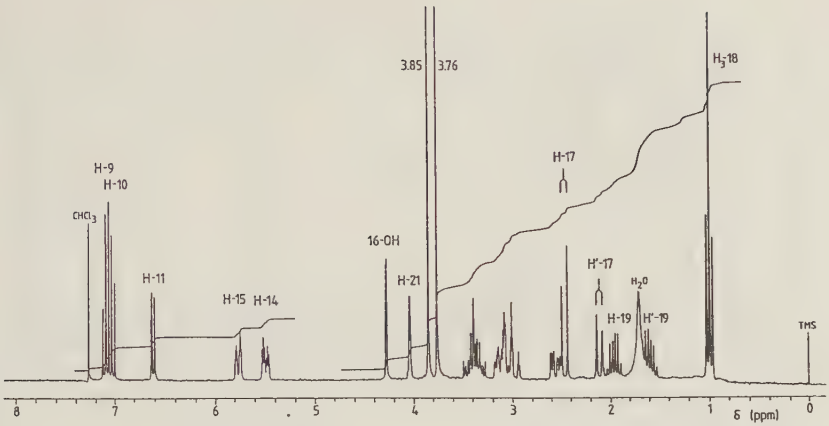


Abb. 73. ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz) von **152**

nen, am Benzolring des Indols lokalisiert sein. Für diese Überlegung spricht außerdem, daß ein Proton verhältnismäßig stark abgeschirmt ist (Signal bei 6.61 ppm), wie es aufgrund eines Sauerstoffsubstituenten in ortho-Stellung zu erwarten ist [164]. Das Kopplungsmuster der drei Resonanzen im Aromatenbereich läßt nur die Positionen 9 oder 12 (s. Fußnote zur Numerierung S. 171) als Substitutionsort zu.

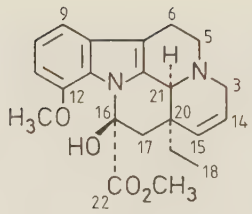
Weiterhin sind die folgenden Strukturelemente aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum ableitbar:

(a) eine Ethylseitenkette an einem quartären C-Atom (anhand der Signale bei 1.97, 1.59 und 0.99 ppm);

(b) eine von zwei quartären C-Atomen flankierte Methylengruppe (AB-System (J= 14 Hz) bei 2.47 und 2.11 ppm);

(c) ein verhältnismäßig stark entschirmtes Methinproton ohne vicinalen Kopplungspartner (verbreitertes Singulettsignal bei 4.04 ppm);

(d) eine Z-konfigurierte Doppelbindung (anhand der Resonanzen bei 5.77 und 5.49 ppm).



(abs. Konfig.)

152

Aufgrund dieser durch Doppelresonanzexperimente abgesicherten Erkenntnisse wurde die Verbindung als das - bereits literaturbekannte - 14,15-Dehydro-12-methoxyvincamin (**152**) [165] identifiziert.
Die von uns gemessenen physikalisch-chemischen und spektroskopischen Daten stimmen in jeder Beziehung mit den Literaturangaben [165] für das erstmals aus Crioceras dipladeniflorus isolierte Alkaloid überein. Da auch der beobachtete Drehwert dem Literaturwert entspricht, stellt **152** die absolute Konfiguration dar.

Bei **152** handelt sich um einen ausgesprochen selten vorkommenden Naturstoff, der unseres Wissens bisher nur noch in Hunteria elliotii [166] aufgefunden worden ist.

2.3.3.3. 14,15-Dehydrovincanol (**154**)

Das nur in T.p.S.-II in geringer Menge enthaltene Nebenalkaloid bildete farblose Kristalle vom Schmp. 189-191°C ($[\alpha]_D$ = +180°).
Das UV-Spektrum (Maxima bei 230 und 282 nm) zeigte einen Indolchromophor an. Im IR-Spektrum wies eine Bande bei 3575 cm^{-1} auf eine Hydroxylgruppe hin, eine NH-Resonanz wurde nicht beobachtet.

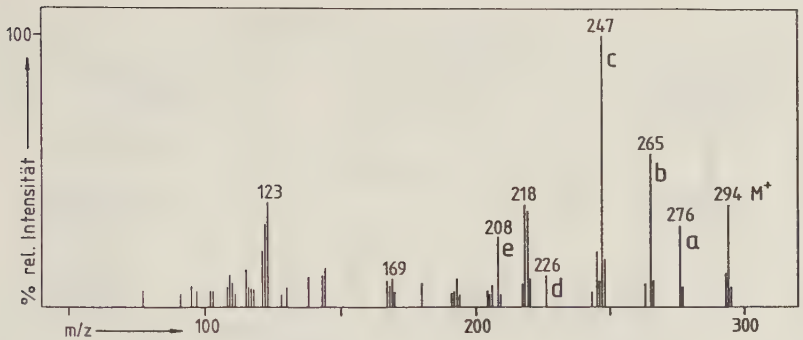
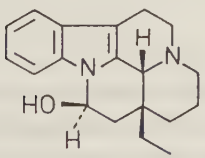
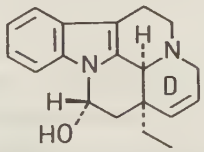


Abb. 74. Massenspektrum von 14,15-Dehydrovincanol (**154**)

Im Massenspektrum (Abb. 74) tritt das Molekülion bei m/z 294 ($C_{19}H_{22}N_2O$) auf.
Die Fragmentierung kann mit dem MS-Zerfall [167] des (-)-Eburnamins (**153**) korreliert werden: Gegenüber dem Spektrum von **153** erscheinen das Molekülion und die Fragmente im oberen Massenbereich um zwei Masseneinheiten niedriger, was auf eine zusätzliche Doppelbindung hindeutete. Die Lokalisierung dieser Doppelbindung im Ring D ergab sich aus dem Auftreten der Fragmente **d** und **e** (Abb. 75), da die Signale bei m/z 226 und m/z 208 auch für **153** beobachtet werden.



(abs. Konfig.)



153 **154**

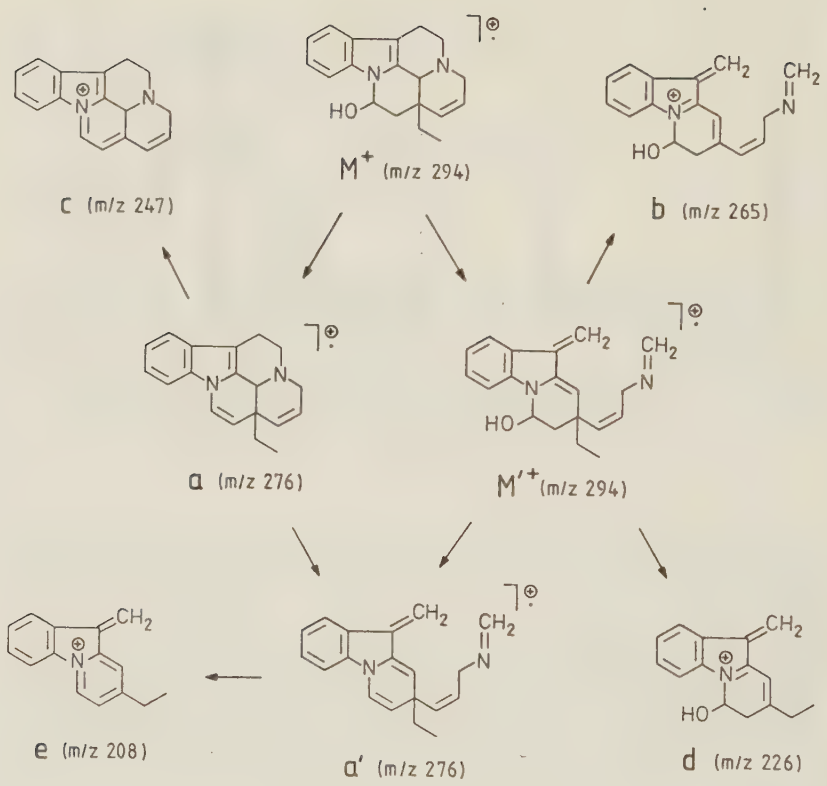


Abb. 75. MS-Fragmentierung von **154**

Im ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 76) läßt sich den Doppelbindungsprotonen nur das Signal bei 5.44 ppm (2H) zuordnen. Da keine analysierbaren Kopplungen erkennbar sind, unterscheiden sich offensichtlich die beiden Doppelbindungsprotonen praktisch nicht in ihrer chemischen Verschiebung.

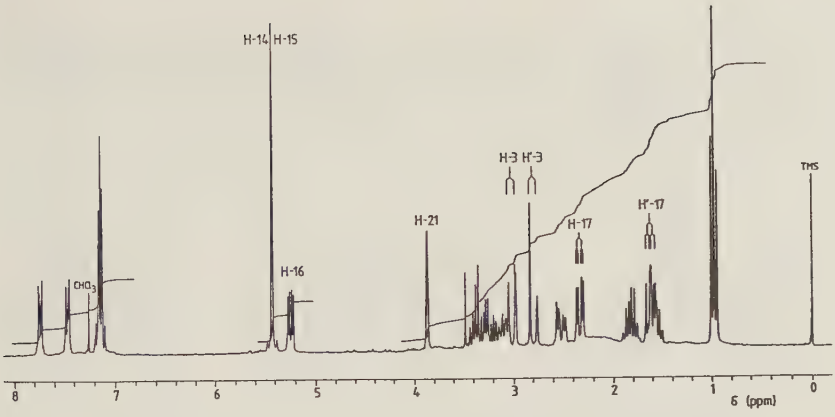


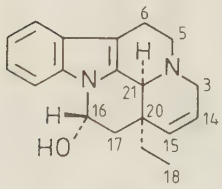
Abb. 76. ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz) von **154**

Die Signale des AB-Systems (J= 17.3 Hz) bei 3.02 und 2.80 ppm können der Methylengruppe im Ring D zugeordnet werden. Die beobachtete Resonanzlage fordert, daß diese Protonen am C-3 lokalisiert sind, wodurch die Doppelbindung auf die Positionen 14 und 15 festgelegt wurde.

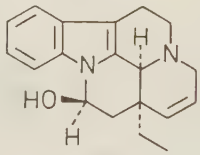
Unter der aus biogenetischen Überlegungen wahrscheinlichen und an späterer Stelle (s. S. 185) bewiesenen Voraussetzung, daß die Konfiguration an C-20 und C-21 mit den Konfigurationen dieser Atome in der zuvor besprochenen Verbindung **152** übereinstimmen sollte, kamen für die isolierte Base entweder die Struktur des 14,15-Dehydrovincanols (**154**) oder des 14,15-Dehydro-epivincanols (**155**) in Betracht.

Nach den Untersuchungen von PFÄFFLI und HAUTH [168] lassen sich die beiden epimeren Vincanole **156** (enantiomer zu **153**) und **157** ^{1}H-NMR-spektroskopisch anhand der Kopplungskonstanten des H-16 eindeutig unterscheiden: Diesem Proton ist im Spektrum des isolierten Alkaloids das Doppeldublett bei 5.26 ppm zuzuordnen; die beobachteten Kopplungskonstanten von 9.8 Hz und 4.5 Hz entspre-

chen den bei **156** gefundenen Werten. Daraus ließ sich eine quasi-axiale Anordnung des H-16 [168] und damit Struktur **154** für die Verbindung ableiten.

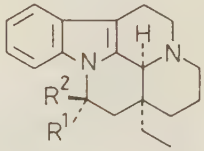


154



155

(abs. Konfig.)



156 : R^1 = OH, R^2 = H

157 : R^1 = H, R^2 = OH

Bisher ist von 1,2-Dehydrovincanol (**154**), das nur aus Melodinus celastroides isoliert wurde, lediglich die Kristallstruktur literaturbekannt [169]. Weitere physikalisch-chemische bzw. spektroskopische Daten sind unseres Wissens noch nicht publiziert.

2.3.3.4. 14,15-Dehydro-epivincanol (**155**)

Ebenfalls nur in geringer Menge war 14,15-Dehydro-epivincanol (**155**, $[\alpha]_D$ = + 115°) im Extrakt T.p.S-III enthalten.

Die UV- und Massenspektren der (an C-16) epimeren Verbindungen **154** und **155** stimmten praktisch überein.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von **155** (Abb. 77) zeigt dagegen wie auch das ^{13}C-NMR-Spektrum (Tab. 22, S. 186) deutliche Unterschiede gegenüber **154**: So erscheint das Signal des H-21 (4.05 ppm) um 0.2 ppm nach tieferem Feld verschoben. Dieses Phänomen wurde auch bei Vincanol (**156**) und Epivincanol (**157**) beobachtet [170].

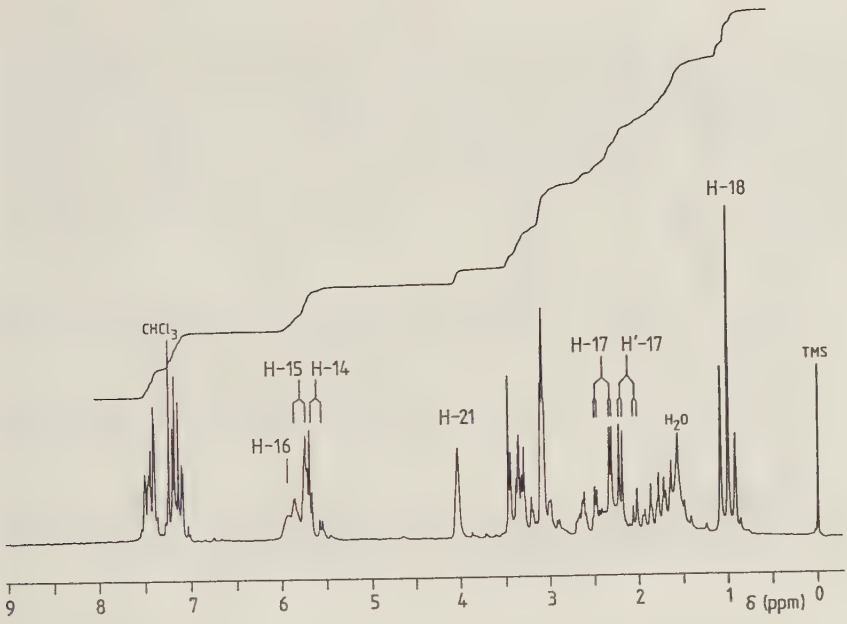


Abb. 77. ^{1}H-NMR-Spektrum (90 MHz) von 14,15-Dehydro-epi-vincanol (**155**)

Weitere Veränderungen des ^{1}H-NMR-Spektrums als Folge der Epimerisierung lassen sich für die Resonanzen der Doppelbindung im Ring D (H-14 und H-15) und das Signal des H-16 feststellen: Die Signale von H-14 und H-15 erscheinen als AB-System (Zentrum bei 5.72 ppm, J= 11 Hz) mit weiteren Kopplungen zu den Protonen am C-3. Dem H-16 ist die breite, teilweise verdeckte Resonanz bei 5.91 ppm zuzuordnen. Die Signalverbreiterung kommt (auch) dadurch zustande, daß die Kopplungen des α-ständigen (quasi-equatorial angeordneten [168]) H-16 mit den Protonen am C-17 lediglich 3.5 Hz bzw. 2 Hz betragen. Diese Kopplungen lassen sich auf den Signalen von H-17 und H'-17 (bei 2.43 bzw. 2.12 ppm) beobachten.

14,15-Dehydro-epivincanol (**155**) ist bisher nur als Inhaltsstoff von Melodinus celastroides beschrieben [171,172]. Mit den dazu angegebenen ^{1}H-NMR-Daten für H-21, H-16, H-14 und H-15 stimmen unsere Befunde weitgehend überein. Die gleiche Feststellung gilt für die MS, UV und IR-Daten. Weitere physikalisch-chemische Eigenschaften, insbesonders der $[\alpha]_D$-Wert, sind nicht literaturbekannt.

Zur Absicherung der absoluten Konfiguration von 14,15-Dehydrovincanol (**154**) und 14,15-Dehydro-epivincanol (**155**) hatten wir eine chemische Korrelation mit den Vincanolen **156** und **157** durch katalytische Hydrierung in Erwägung gezogen. Dazu war allerdings jeweils die isolierbare Menge von beiden Verbindungen nicht ausreichend.
Entsprechende Studien gelangen uns jedoch an den nachfolgend beschriebenen O-Methyl-Derivaten von **154** und **155**.

2.3.3.5. O-Alkylderivate von 154 und 155

In den Extrakten T.p.S-II und T.p.S-III, die durch Perkolation des Pflanzenmaterials mit Methanol bei Raumtemperatur erhalten wurden, fanden wir verhältnismäßig große Mengen an O-Methyl-14,15-dehydro-epivincanol (**158**, Schmp. 194-196°C, $[\alpha]_D$= + 100°).

Im Massenspektrum von **158** (Abb. 78) erkennt man die gegenüber **155** (bzw.**154**) zusätzliche O-Methyl-Gruppe an der Verschiebung des Molekülions nach m/z 308 und des Fragments **b** nach m/z 279 bei gleichzeitig unverändertem Auftreten der Signale bei m/z 276 (Fragment **a**) und m/z 247 (Fragment **c**, vgl. Abb. 75, S. 178).

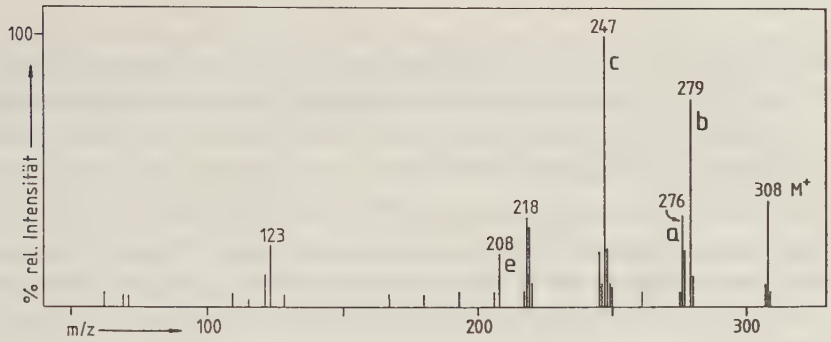


Abb. 78. Massenspektrum von **158**

Im ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 79) wird das Methoxysignal bei 3.46 ppm beobachtet. Die Kopplungen der Resonanzen von H-14 und H-15, sowie H-16 lassen sich sehr gut mit dem Spektrum von 14,15-Dehydro-epivincanol (**155**) korrelieren; die Methoxygruppe muß deshalb ß-konfiguriert sein.

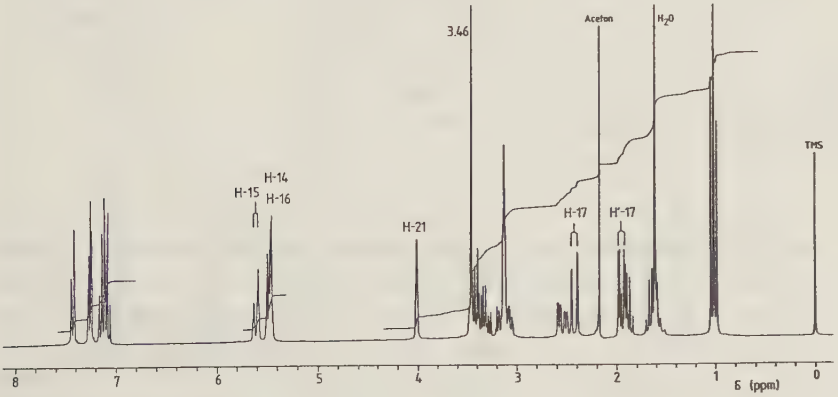


Abb. 79. ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz) von O-Methyl-14,15-dehydro-epivincanol (**158**)

Bei Soxhlet-Extraktion des Pflanzenmaterials mit Methanol bei Normaldruck (Siedetemperatur des Extrakts 65°C) fiel neben **158** in etwa gleicher Menge das am C-16 epimere O-Methyl-14,15-dehydrovincanol (**159**, $[\alpha]_D$= +265°) an.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von **159** (Abb. 80) ist hinsichtlich des Erscheinungsbildes der Doppelbindungsresonanzen H-14 und H-15 und der Kopplungen auf dem Signal des H-16 völlig analog zum Spektrum von **154**, woraus die α-Konfiguration der Methoxygruppe hervorgeht.

159

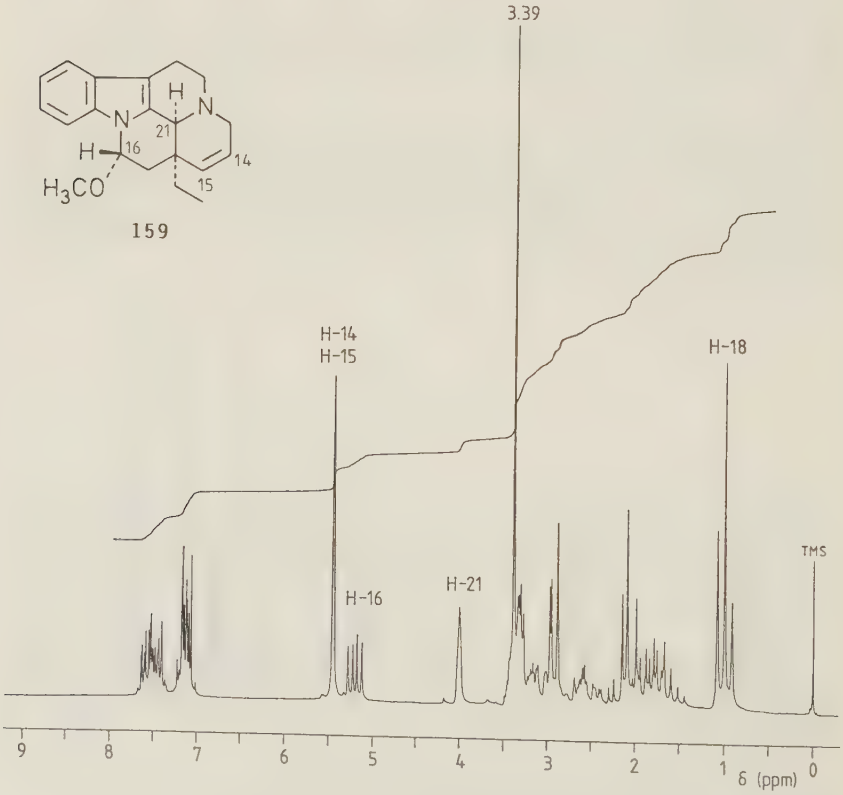
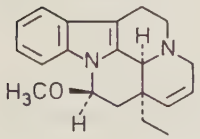


Abb. 80. ^{1}H-NMR-Spektrum (90 MHz) von **159**

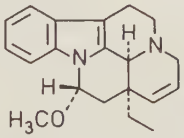
Eine entsprechend gute Übereinstimmung weisen auch die ^{13}C-NMR-Spektren (Tab. 22) *) von **154** und **159** auf.
In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, daß man die in den ^{1}H-NMR-Spektren beobachtete "Äquivalenz" der Doppelbindungsprotonen H-14 und H-15 auch bei den ^{13}C-NMR-Signalen von C-14 und C-15 in **154** und **159** wiederfindet.

Der auffälligste Unterschied zwischen den ^{13}C-NMR-Daten von **158** und **159** läßt sich für die Methoxygruppe feststellen; die übrigen Resonanzen unterscheiden sich nur geringfügig.

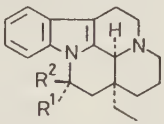
Zur Absicherung der Stereochemie an den Asymmetriezentren C-20 und C-21 haben wir **158** und **159** an Platin katalytisch hydriert. Die Hydrierungsprodukte konnten aufgrund der exakten Übereinstimmung mit den von PFÄFFLI und HAUTH [168] publizierten Daten (Drehwert, Schmp. und ^{1}H-NMR) zweifelsfrei als O-Methyl-epivincanol (**160**) und O-Methyl-vincanol (**161**) identifiziert werden.



158



159



160 : R^1 = H, R^2 = OCH_3

161 : R^1 = OCH_3, R^2 = H

158 und **159** sind bisher weder als Naturstoffe noch als Syntheseprodukte bekannt. Dagegen wurden aus verschiedenen Hunteria-Arten neben O-Methyl-eburnamin (enantiomer zu **161**) und O-Methyl-isoeburnamin (enantiomer zu **160**) [174] sogar die entsprechenden O-Ethylverbindungen (als reine Epimere) isoliert [174,175] und in einem Fall [175] als genuiner Naturstoff, im anderen Fall [174] als mögliches Artefakt angesehen.

---

*) Die Zuordnungen wurden anhand von Literaturdaten [173] verschiedener Vincaminderivate getroffen.

Tab. 22. ^{13}C-NMR-Daten der 14,15-Dehydrovincanole **154** und **155**, sowie der O-Alkylderivate **158**, **159** und **163**; (δ in ppm)

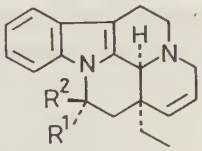
C-Atom	**155**	**158**	**154**	**159**	**163**
C-3	44.0	44.0	43.9	44.0	44.0
C-5	49.9	50.0	49.6	49.6	49.6
C-6	16.7	16.7	16.6	16.7	16.7
C-7	106.1	105.6	105.9	106.0	105.8
C-8	129.1	128.9	128.9	128.9	128.9
C-9	118.2	118.1	117.9	117.8	117.8
C-10	121.4	121.1	121.2	121.3	121.1
C-11	120.2	120.0	120.0	120.0	119.8
C-12	110.7	110.4	112.4	112.2	112.2
C-13	135.4	135.7	137.0	137.0	137.0
C-14	127.4[a]	123.3[a]	126.8[a]	126.8[a]	126.8[a]
C-15	129.1[a]	129.4[a]	126.9[a]	127.1[a]	127.1[a]
C-16	75.2	82.5	77.6	83.4	82.9
C-17	40.0	35.4[b]	43.3	36.7[b]	37.7[b]
C-18	8.5	8.5	8.4	8.5	8.5
C-19	34.8[b]	34.9[b]	34.2[b]	34.5[b]	34.5[b]
C-20	36.4[b]	36.2[b]	39.0[b]	38.7[b]	38.7[b]
C-21	57.5	57.6	57.3	57.4	57.5
OCH_3	----	56.0	----	51.0	----
OC_2H_5	----	----	----	----	59.5 u. 15.5

a,b: Werte sind ggf. vertauschbar

Die Tatsache, daß wir bei "kalter" Extraktion (= Perkolation) des Pflanzenmaterials nur ein Epimer, nämlich **158** erhalten hatten, schien zunächst dafür zu sprechen, daß **158** ein genuiner Inhaltsstoff von T. psorocarpa ist.
Nachdem jedoch unter erhöhter thermischer Belastung bei der Extraktion beide Epimere anfielen, und gleichzeitig in diesen Extrakten 14,15-Dehydro-epivincanol (**155**) nicht mehr nachweisbar war, mußte die obige Ansicht revidiert werden.

Nach Soxhlet-Extraktion mit Ethanol konnten wir die beiden epimeren O-Ethylderivate **162** und **163** isolieren und anhand der Massen- und der ^{1}H-NMR-Spektren, sowie des ^{13}C-NMR-Spektrums von **163** (Tab. 22) identifizieren. Bei Perkolation mit Ethanol wurde nur O-Ethyl-14,15-dehydro-epivincanol (**162**), aber keine O-Methylverbindungen (auch nicht in Spuren) aufgefunden.

162 : R^1= H, R^2= OC_2H_5
163 : R^1= OC_2H_5, R^2= H



In weiteren Kontrollexperimenten wurde das Pflanzenmaterial mit nicht-alkoholischen Lösungsmitteln (Aceton, t-Butylmethylether) perkoliert. In diesen Extrakten war nur 14,15-Dehydro-epivincanol (**155**) - allerdings in sehr geringer Menge - nachweisbar.

Aufgrund dieser Befunde betrachten wir es als erwiesen, daß die O-Alkylderivate von **154** und **155** nicht genuine Inhaltsstoffe, sondern Artefakte sind.

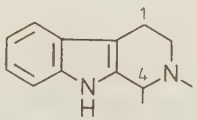
Als genuine Vorstufe für die besprochenen O-Alkylderivate diskutieren wir eine (oder mehrere) Verbindung(en) mit einem leicht durch nukleophilen Angriff austauschbaren Substituenten am C-16. Es könnte sich dabei um eine relativ labile Bindung an Zucker, Gerbstoffe, Proteine o.ä. handeln.

Die Tatsache, daß bei Extraktion in der Kälte jeweils nur die thermodynamisch instabileren [168] Verbindungen aus der epi-Vincanol-Reihe im Extrakt nachweisbar sind, während beim Erwärmen jeweils Epimerengemische auftreten, dürfte auf eine kinetische bzw. thermodynamische Kontrolle der Austausch- oder Additionsreaktion [168] zurückzuführen sein.

2.3.3.6. 16-Epi-isositsirikin (**168**)

Diese Base wurde nur im Extrakt T.p.-I, dort aber als Hauptalkaloid aufgefunden.
Das UV-Spektrum (Maxima bei 225, 283 und 290 nm) zeigte einen Indolchromophor an. Im IR-Spektrum wurde neben einer NH-Bande (3485 cm^{-1}) eine Carbonyl-Resonanz bei 1725 cm^{-1} beobachtet, die auf eine Estergruppe hinwies.

164



Das Massenspektrum (Abb. 81) deutete aufgrund des ausgeprägten "M-1"-Signals, sowie der Schlüsselfragmente bei m/z 184, 170, 169 und 156 auf ein 3,4-disubstituiertes ß-Carbolin-Grundgerüst (**164**) [176,177]. Der base peak bei m/z 251 (Verlust von $C_4H_7O_3$ gegenüber dem Molekülion) sprach unter Berücksichtigung der weiteren Fragmente im oberen Massenbereich bei m/z 337 (M-OH), m/z 323 (M-CH_2OH oder M-OCH_3) und m/z 295 (M-CO_2CH_3) für eine Corynanthein-Struktur mit einer primären Carbinol- und einer Carbomethoxy-Gruppe am C-16.

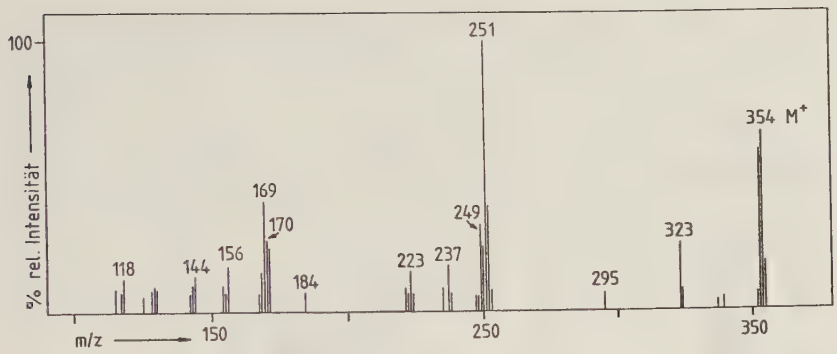
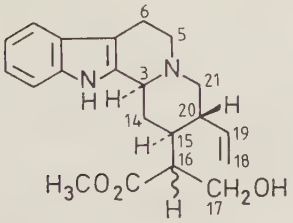
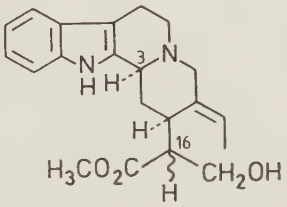


Abb. 81. Massenspektrum von 16-Epi-isositsirikin (**168**)

Eine derartige Konstitution besitzen die Alkaloide der Sitsirikin/Isositsirikin-Gruppe (**165 - 168**) [178-181].





165 : 16R
166 : 16S
(abs. Konfig.)
167 : 16R
168 : 16S

Die Zugehörigkeit der isolierten Base zur Isositsirikin-Reihe konnte unschwer aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 82) anhand der Signale der Ethyliden-Seitenkette abgeleitet werden, die bei 5.50 (q, J= 7 Hz) und 1.62 ppm (dd, J_1= 7 Hz, J_2= 1 Hz) erscheinen.

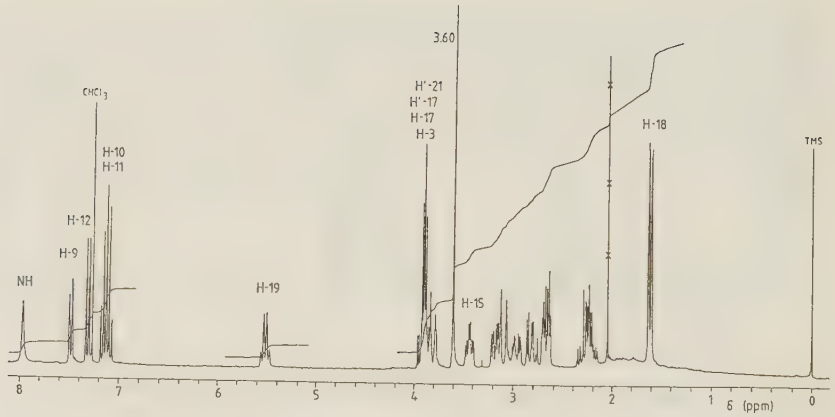


Abb. 82. ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz) von **168**

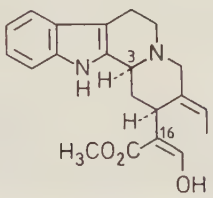
Aus dem Signalmuster der Resonanzen im aromatischen Bereich geht hervor, daß der 6-Ring des Indols nicht substituiert ist.

Die Zuordnung der Protonen des alicyclischen Molekülteils war dadurch erschwert, daß diese Signale auch im 250 MHz-Spektrum nicht vollständig separiert sind. Unsere Untersuchungen konnten sich jedoch auf kurz zuvor publizierte 400 MHz-Daten [182] der Isositsirikine **167** und **168** stützen. Die gute Übereinstimmung unseres Spektrums (und der durchgeführten Doppelresonanzexperimente) mit den Daten für das 16-Epi-isositsirikin (**168**) ließ den Schluß zu, daß es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um diese Verbindung handeln sollte.

Allerdings zeigte der Drehwert des aus T. psorocarpa isolierten Alkaloids ($[\alpha]$ = +145°) eine nicht unerhebliche Abweichung vom Literaturwert [179] für **168**, was auch durch eine veränderte Konfiguration an C-3 hätte bedingt sein können.
Diese Möglichkeit war anhand des vorliegenden ^{1}H-NMR-Spektrums nicht mit Sicherheit auszuschließen, da gerade die in diesem Zu-

sammenhang bedeutsamen Signale des H-3, des H'-21 und der Protonen an C-17 überlagert im Bereich zwischen 3.80 und 3.95 ppm erscheinen.

Zur endgültigen Absicherung unseres Strukturvorschlags haben wir deshalb die beiden am C-16 epimeren Isositsirikine **167** und **168** durch $NaBH_4$-Reduktion [179] aus Geissoschizin (**169**) [183,184] *) hergestellt. Das auf diesem Weg erhaltene 16-Epi-isositsirikin (**168**) zeigte auch bei ^{13}C-NMR-Untersuchung keinerlei Unterschiede zu dem Alkaloid aus T. psorocarpa.



(abs. Konfig.)

169

2.3.3.7. Vallesiachotamin (**170**) und Isovallesiachotamin (**171**)

Zwei hinsichtlich ihres chromatographischen Verhaltens sehr ähnliche Verbindungen waren nur im Extrakt T.p.-I als Spurenalkaloide enthalten.
Die UV- (Maxima bei 224 und 291 nm) und Massenspektren (Abb. 83) erwiesen sich als identisch.

---

*) Herrn Prof. Dr. E. WINTERFELDT, Universität Hannover, danke ich für die Überlassung einer authentischen Probe Geissoschizin (**169**).

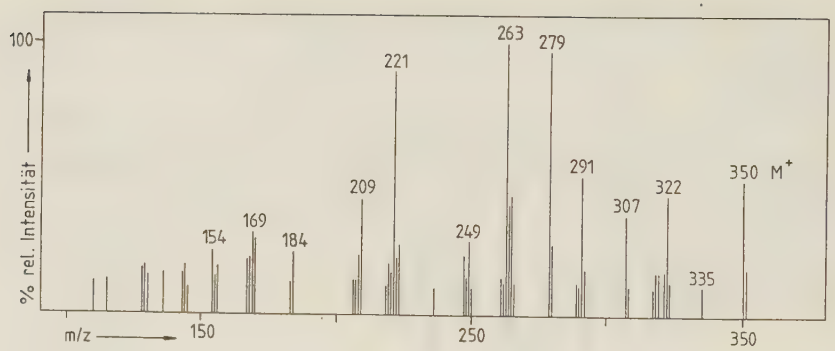
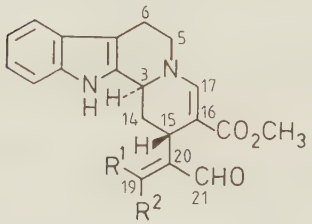


Abb. 83. Massenspektrum von Vallesiachotamin (**170**)

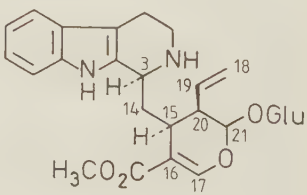
Anhand der ^{1}H-NMR-Spektren konnten wir diese Basen als Vallesiachotamin (**170**) [185,186] und Isovallesiachotamin (**171**) [186] identifizieren.

Wegen der geringen Gesamtmenge (2 mg) war eine vollständige Trennung der beiden E/Z-Isomeren **170** und **171** nicht möglich. Durch Säulenchromatographie an PVA-500 erhielten wir weitgehend reines Vallesiachotamin (**170**, verunreinigt mit 5-10 % Isovallesiachotamin), während das später eluierte Isovallesiachotamin (**171**) zu etwa 30 % mit **170** verunreinigt war.



170 : R^1 = CH_3, R^2 = H

171 : R^1 = H, R^2 = CH_3



172

(Glu = 1(ß)-D-Glucopyranosyl)

Die exakte Übereinstimmung der von diesen Fraktionen erhaltenen ^{1}H-NMR-Spektren (z.B. Abb. 84) mit den für beide Verbindungen bekannten Literaturdaten [186,187] erlaubte die Zuordnung zu den Strukturen **170** und **171**.

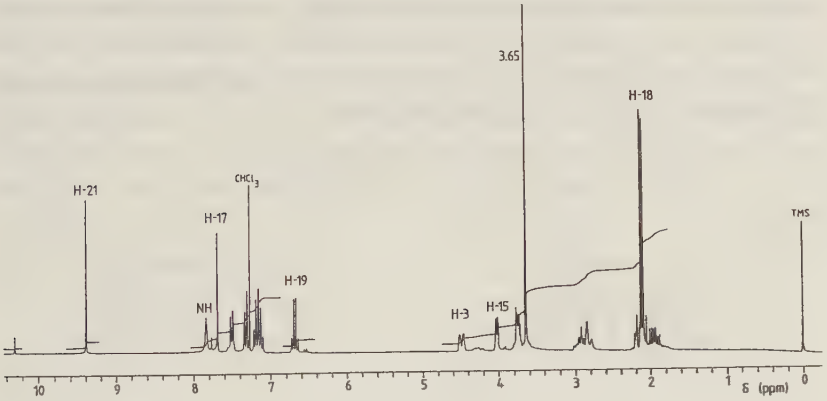


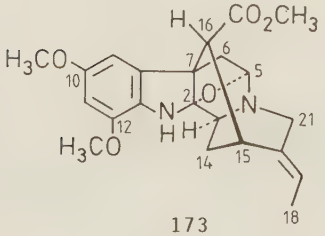
Abb. 84. ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz) von **170** (mit Spuren von **171**)

Als Pflanzeninhaltsstoffe wurden **170** und **171** bisher immer gemeinsam aufgefunden. SMITH et al. [186] konnten zeigen, daß bei der Hydrolyse von Stictosidin (**172**) [188] unter schwach sauren Bedingungen die beiden Vallesiachotamine entstehen.

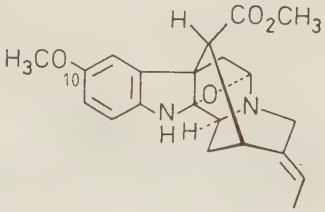
Da wir die Alkaloide aus dem Extrakt T.p.-I unter Verwendung von Säure angereichert haben, muß davon ausgegangen werden, daß **170** und **171** als Artefakte aus Strictosidin (**172**) oder einer anderen Vorstufe [189] (vgl. S. 239) entstanden sind.

2.3.3.8. Tabernulosin (**173**) und 12-Demethoxytabernulosin (**174**)

Tabernulosin (**173**) und 12-Demethoxytabernulosin (**174**) wurden erstmals von RAFFELSBERGER [53,63] in Tabernaemontana glandulosa aufgefunden und in ihrer Struktur aufgeklärt. Es handelt sich um verhältnismäßig kompliziert gebaute Basen vom Picrinin-Typ; Verbindungen mit diesem Gerüst wurden bisher in Tabernaemontana-Arten ausgesprochen selten nachgewiesen [151].



173



174

(abs. Konfig.)

Die Identifizierung von **173** und **174**, die wir in T. psorocarpa lediglich in einer von drei untersuchten Pflanzenchargen (im Extrakt T.p.-II) nachweisen konnten, wurde dadurch erheblich erleichtert, daß die Strukturaufklärung dieser beiden Alkaloide bereits in unserem Arbeitskreis durchgeführt worden war [53,63]. Auf Einzelheiten der Strukturermittlung von **173** und **174** soll deshalb hier nicht näher eingegangen werden, zumal auch einige interessante spektroskopische Eigenschaften von Tabernulosin (**173**) im Zusammenhang mit der nachfolgend besprochenen Verbindung erwähnt werden (Abschnitt 2.3.3.9).

Es ergab sich vollständige Übereinstimmung in allen physikalisch-chemischen (Schmp., Drehwert) und spektroskopischen Daten (IR, UV, MS, ^{1}H-NMR) sowie bei direktem DC-Vergleich.

Im Extrakt T.p.S-II war Tabernulosin (**173**) eines der Hauptalkaloide; 12-Demethoxytabernulosin war mit etwa 10 % der Menge von **173** ein Nebenalkaloid. Damit unterschieden sich die relativen Mengenverhältnisse gegenüber T. glandulosa, in der **173** als Hauptalkaloid, **174** dagegen nur in Spuren aufgefunden wurde; der absolute Gehalt an **173** in T. psorocarpa lag allerdings weit unter den für T. glandulosa berichteten Werten [63].

Aufgrund seiner ungewöhnlichen 10,12-Dimethoxy-Substitution nimmt Tabernulosin (**173**) bei den Indolalkaloiden eine Sonderstellung ein. Unter den Tabernaemontana-Alkaloiden ist keine weitere Verbindung mit diesem Substitutionsmuster bekannt [151].

2.3.3.9. 5,10,12-Trimethoxystrictamin (178)

Das ebenfalls nur im Extrakt T.p.S-II enthaltene Nebenalkaloid (Gesamtmenge 4 mg) fiel in farblosen Kristallen vom Schmp. 183 - 185°C an ($[\alpha]_D$ = - 64°). Die Base ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Das UV-Spektrum (Maxima bei 235, 272 und 312 nm) konnte zunächst keinem der häufig auftretenden Indolchromophore zugeordnet werden.
Im IR-Spektrum deutete einen Bande bei 1725 cm^{-1} auf eine Estercarbonyl-Gruppe; im Bereich über 3000 cm^{-1} wurden keine Resonanzen beobachtet.

Im Massenspektrum (Abb. 85) weist das Molekülion bei m/z 412 ($C_{23}H_{28}N_2O_5$) eine nur unwesentlich geringere Intensität als der base peak bei m/z 380 ($C_{22}H_{24}N_2O_4$) auf. Neben dem bevorzugten Verlust von 32 ME (CH_3OH), erfolgen Abspaltungen von 15 ME (CH_3) sowie 59 ME (CO_2CH_3). Ein Rückschluß auf den Alkaloid-Typ ist aus dem MS nicht möglich *).

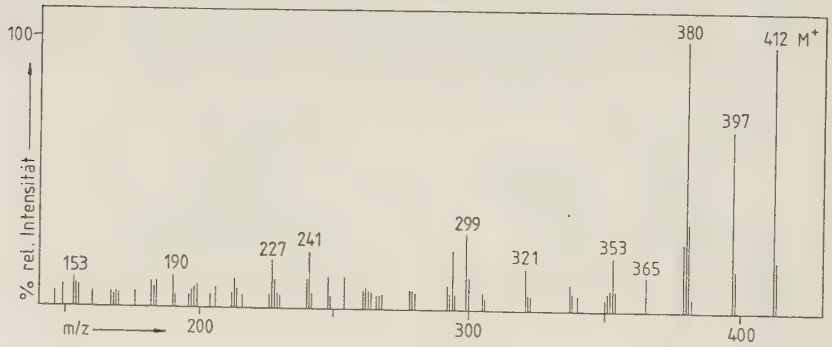


Abb. 85. Massenspektrum von 5,10,12-Trimethoxystrictamin (**178**)

Im ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 86) erscheinen im Aromatenbereich die Signale eines AB-Systems (J= 2.2 Hz) bei 6.57 und 6.45 ppm, wie sie bei etwas geringerer chemischer Verschiebung auch im Spektrum (Abb. 87) des Tabernulosins (**173**) auftreten. Die Analogie zwischen den beiden Spektren erstreckt sich auch auf die drei Methoxyresonanzen (bei 3.93, 3.77 und 3.68 ppm).

---

*) Durch die Beobachtung des Fragments bei m/z 299 besteht eine gewisse Übereinstimmung mit dem MS von Tabernulosin (**173**); dieses Signal ist dort jedoch der base peak [53].

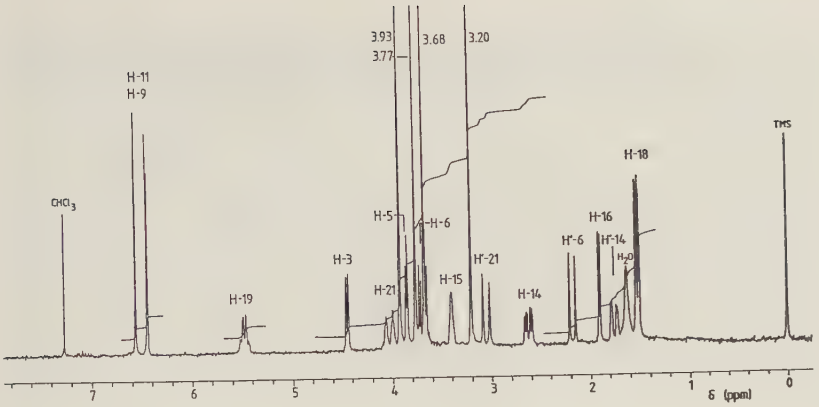


Abb. 86. ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz) von **178**

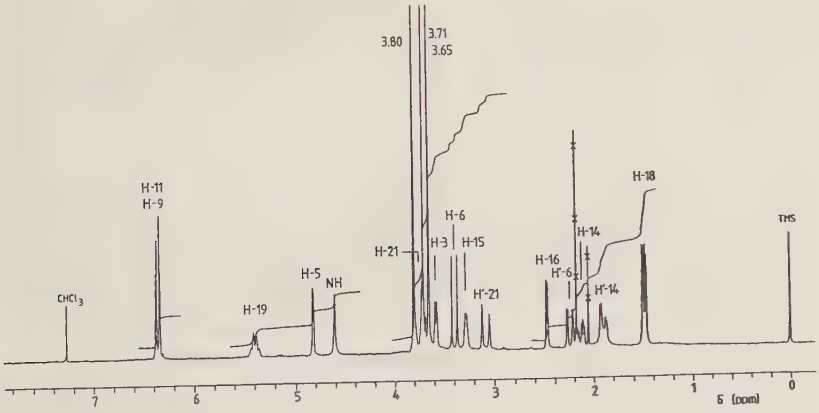


Abb. 87. ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz) von Tabernulosin (**173**)

Die auffälligsten Unterschiede zum Spektrum des Tabernulosins bestehen in der Beobachtung einer "zusätzlichen" Methylresonanz bei 3.20 ppm und dem "Fehlen" des NH-Signals. Gegen die nahelie-

gende Überlegung, daß es sich bei der neuen Verbindung um N-Methyltabernulosin (**175**) handeln könnte, sprachen hauptsächlich drei Argumente:

(1) die deutliche Veränderung des UV-Spektrums gegenüber **173**;

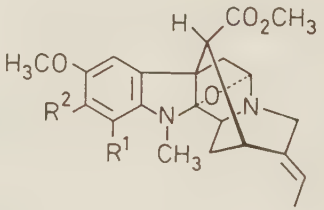
(2) die zu **173** nicht analoge MS-Fragmentierung mit der bevorzugten Abspaltung von CH_3OH aus dem Molekülion;

(3) die Tatsache, daß das ^{1}H-NMR-Signal der N-Methylgruppe von Quaternin (**176**) bei 2.95 ppm beobachtet wurde [190];

Die Struktur **175** konnte deshalb ausgeschlossen werden.

175 : $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$

176 : $R^1 = H$, $R^2 = OCH_3$



Den entscheidenden Ansatzpunkt für die Strukturaufklärung erhielten wir aus dem ^{13}C-NMR-Spektrum (mit der vorhandenen, geringen Substanzmenge konnte lediglich ein Breitband-entkoppeltes Spektrum aufgenommen werden):
Im Tieffeldbereich ($\delta >$ 80 ppm) werden wie im Spektrum von Tabernulosin (**173**) elf Resonanzen beobachtet (Tab. 23). Allerdings besteht ein signifikanter Unterschied darin, daß außer der Estercarbonylresonanz (171.6 ppm) ein weiteres Tieffeldsignal bei 186.6 ppm erscheint, zu dem sich im Spektrum von **173** kein korrespondierendes Signal findet.
Der weitere Vergleich mit dem Spektrum von **173** (s. Tab. 23) zeigte, daß das zusätzliche Tieffeldsignal offensichtlich "zu Lasten" der Resonanz des C-2 (bei 106.9 ppm) im Spektrum des Tabernulosins erscheint.

Tab. 23. ^{13}C-NMR-Daten von Tabernulosin (**173**) [53] und **178**, sowie **146** und berechnete Werte für die Partialstruktur **177**; (δ in ppm).

C-Atom	**173**	**178**	**177** *	**146**
C-8	136.5	148.2	149.0	147.2
C-9	98.5	98.6[a]	97.0	119.8
C-10	155.5	159.1	156.1	125.0
C-11	101.8	100.7[a]	98.0	127.4
C-12	146.1	151.9	152.0	120.9
C-13	130.2	137.9	131.4	154.2
C-2	106.9	186.6	---	189.7
C-5	87.5	90.1	---	---
C-19	120.3	120.7	---	---
C-20	136.2	137.1	---	---
C=O	172.6	171.6	---	---

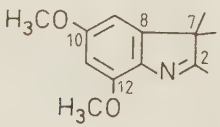
* berechnete Werte

[a] : Werte sind ggf. vertauschbar

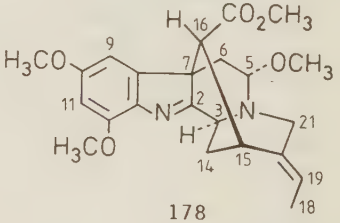
Dieser Befund konnte durch die Formulierung der Indoleninstruktur **177** befriedigend erklärt werden, da sich eine gute Übereinstimmung der beobachteten ^{13}C-Resonanzen mit Werten (Tab. 23) ergab, die nach Inkrementrechnung für die Partialstruktur **177** er-

wartet werden können. Die berechneten Vergleichswerte für **177** wurden dabei durch Anwendung der Inkremente von Methoxygruppen am monosubstituierten Benzol [75] auf die Resonanzen des unsubstituierten Indolenins **146** (s. S. 168) ermittelt.

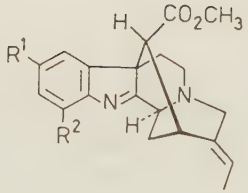
Ausgehend von einer strukturellen Verwandschaft mit Tabernulosin (**173**) wurde der Strukturvorschlag **178** abgeleitet. Grundlage für die Formulierung der Carbinolaminether-Gruppierung am C-5 war die Resonanz bei 90.1 ppm im ^{13}C-NMR-Spektrum (Tab. 23). Die Stereochemie an diesem C-Atom wurde anhand des ^{1}H-NMR-Spektrums festgelegt (s. unten), während die absolute Konfiguration an C-7 durch eine CD-Messung abgesichert wurde (s.u.).



177



178 (abs. Konfig.)



179 : $R^1 = R^2 = H$
180 : $R^1 = R^2 = OCH_3$

178 kann als 5,10,12-Trimethoxy-Derivat des bekannten Alkaloids Strictamin (**179** = Akuammilan-17-carbonsäuremethylester) [191,192] angesehen werden.
Das UV-Spektrum von **178** stimmt dementsprechend mit den Daten von 10,12-Dimethoxystrictamin (**180**), das aus Tabernulosin (**173**) durch Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid erhalten worden war [53], überein. Die gleiche Feststellung gilt für die Signallagen der zwei aromatischen Protonen sowie der drei Methoxygruppen (Tab. 24).

Tab. 24. ^{1}H-NMR-Daten von **178**, **179** [193] und **180** [53].

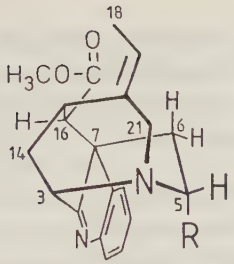
Proton	**178**		**179**		**180**	
	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
H-3	4.45 d	J= 5.5	4.77 d	J = 5	4.71 d	J = 5
$H\text{-}5_a$	--		3.74 m		3.67 ddd	J_1=15 J_2=14 J_3= 6
$H\text{-}5_b$	3.86 d	J= 4.5	2.03 dd	J_1=14 J_2= 4	1.97 dd	J_1=15 J_2= 5
H'-6	2.18 d	J= 15	2.79 m		2.74 dd	J_1=14 J_2= 6
H-6	3.70 dd	J_1=15 J_2=4.5	2.63 m		} ca. 2.6 m, 2H	
H-14	2.62 ddd	J_1=14 J_2=5.5 J_3=2.7	2.75 br d	J= 14		
H'-14	1.76 dd	J_1=14 J_2= 3	1.78 dd	J_1=14 J_2= 3	1.77 dd	J_1=14 J_2= 3
H-15	3.41 br s		3.54 m		3.49 m	
H-16	1.90 d	J = 4	2.10 d	J = 8	2.08 d	J=3.5
H-18	1.52 dd	J_1= 7 J_2=2.5	1.57 dd	J_1= 7 J_2=2.5	1.55 dd	J_1= 7 J_2= 2
H-19	5.48 br q	J = 7	5.56 m		5.52 br q	J = 7
H-21	4.03 br d	J= 17	4.13 dd	J_1=17 J_2=2.5	4.07 br d	J= 17
H'-21	3.05 d	J= 17	3.20 d	J =17	3.15 d	J= 17
H-9	6.47 d	J= 2.2			6.59 d	J=2.5
H-11	6.45 d	J= 2.2			6.44 d	J=2.5
$10\text{-}OCH_3$	3.93 s		---		3.94 s	
$12\text{-}OCH_3$	3.77 s		---		3.76 s	
$COOCH_3$	3.68 s		3.75 s		3.70 s	
$5\text{-}OCH_3$	3.20 s		---		---	

Die Protonenresonanzen des alicyclischen Molekülteils von **178** wurden anhand eines 400 MHz-Spektrums und durch Doppelresonanzexperimente analysiert; durch Vergleich mit den Daten von **179** (400 MHz) [193] und **180** (250 MHz) [53], sowie dem Spektrum von Tabernulosin (**173**) ließen sich alle Resonanzen zuordnen (Tab. 24).

Bemerkenswert ist, daß das Dublett bei 4.45 ppm dem H-3 und nicht dem Proton an der Carbinolaminetherfunktion (H-5) zuzuordnen ist, obwohl im Spektrum des Tabernulosins (**173**) das H-5 bei 4.78 ppm erscheint.
In **178** liegt das H-5 dagegen bei 3.86 ppm (Tab. 24). Diese für ein Methinproton in Nachbarschaft zu zwei Heteroatomen relativ hochfeldige Signallage, erklärt sich daraus, daß die beiden Protonen am C-5 ($H\text{-}5_a$ und $H\text{-}5_b$) sowohl in Strictamin (**179**) als auch in **180** sehr unterschiedliche chemische Verschiebungen aufweisen (Tab. 24). Die Resonanz bei 3.86 ppm in **178** kann - wegen der durch die Methoxygruppe induzierten Tieffeldverschiebung - nur mit dem Signal des $H\text{-}5_b$ (bei etwa 2 ppm) korrespondieren. Somit muß in **178** das (zweite) Proton am C-5, das in **179** und **180** bei 3.7 ppm auftritt ($H\text{-}5_a$), substituiert sein.
Dieser Befund ist für die Festlegung der relativen Konfiguration an C-5 von entscheidender Bedeutung (s. unten).

Konfiguration an C-5

Die absolute Konfiguration von Strictamin (**179**) ist aus einer Röntgenstrukturanalyse bekannt [192].
Betrachtet man in einem Molekülmodell die relative Anordnung der Protonen am C-5 und am C-6 zueinander (Abb. 88), so ist deutlich zu erkennen, daß aufgrund der Wannenkonfiguration des Ring C das α-ständige Proton am C-5 eine (quasi-)axiale, das ß-ständige Proton dagegen eine (quasi-)equatoriale Anordnung einnehmen muß.



178 : R = OCH_3
179 bzw. **180** : R = H

Abb. 88. Räumliche Struktur des Strictamin-Gerüsts

Aufgrund dieser sterischen Verhältnisse kann für **178** die relative Konfiguration am C-5 anhand des ^{1}H-NMR-Spektrums festgelegt werden: Wie oben abgeleitet, korrespondiert das Signal des H-5 in **178** (d, J= 4.5 Hz) mit dem bei etwa 2 ppm erscheinenden Signal des H-5 in **179** und **180**, das in diesen beiden Verbindungen jeweils als Doppeldublett (J_{gem}= 15 Hz; $J_{5,6}$= 5 Hz) beobachtet wurde. Dem Spektrum von **180** ist - trotz einer teilweisen Überlagerung durch ein Methoxysignal - eindeutig zu entnehmen, daß das Proton bei 3.7 ppm zwei große Kopplungen (J_1=J_2= 15 Hz) *) aufweist; es muß deshalb axial angeordnet sein.
Für **178** ergibt sich daraus eine equatoriale Anordnung des H-5, die Methoxygruppe ist somit α-konfiguriert.

Absolute Konfiguration an C-7

KLYNE et al. [194,195] fanden bei Studien an Indoleninen und Dihydroindolalkaloiden vom Aspidospermidin-Typ einen empirischen Zusammenhang zwischen der absoluten Konfiguration an C-7 und dem Cotton-Effekt im Bereich zwischen 240 und 290 nm.

*) Diese in Lit. [53] nicht angegebenen Kopplungskonstanten wurden aus dem Originalspektrum von **180** ermittelt.

RAFFELSBERGER [63] zeigte, daß durch Anwendung dieser Regeln auf das Tabernulosin-Molekül der beobachtete Cotton-Effekt richtig vorhergesagt und damit die aufgrund anderer Befunde abgeleitete absolute Konfiguration bestätigt werden kann.

Zwar weist Tabernulosin (**173**) als Dihydroindol einen anderen Chromophor auf als das Indolenin **178**, bezüglich der räumlichen Anordnung des alicyclischen Molekülteils relativ zum Chromophor, auf die sich die empirischen Regeln stützen [195], besteht jedoch Übereinstimmung. Dementsprechend zeigen die CD-Kurven von Tabernulosin (**173**) [63] und **178** (Abb. 89) jeweils einen positiven Cotton-Effekt im Bereich zwischen 245 und 290 nm, obwohl das UV-Spektrum von **173** in diesem Bereich ein Minimum, das UV von **178** dagegen ein Maximum aufweist.
Die absolute Konfiguration dieser beiden Verbindungen sollte deshalb an C-7 (und damit auch C-15) identisch sein.

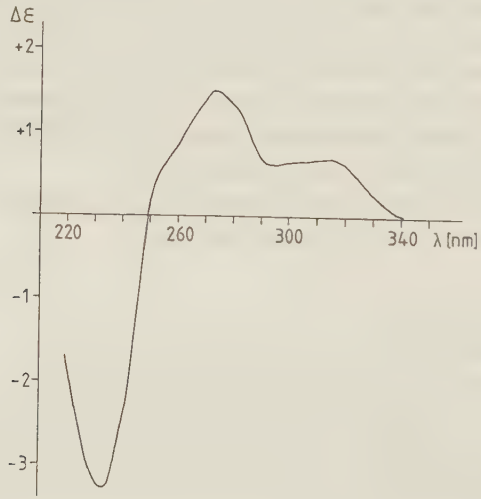


Abb. 89. CD-Spektrum von **178**

Chemische Korrelation mit Tabernulosin

Eine Epimerisierung von **178** an C-5, von der wir uns Hinweise auf eine möglicherweise unterschiedliche Stabilität der beiden Epimeren erhofften, konnte nicht erreicht werden. Bei Behandlung von **178** mit Methanol/2N HCl wurde stattdessen eine fast quantitative Umsetzung (DC) zu Tabernulosin (**173**) beobachtet. Dieser interessante Befund kann durch intermediäre Entstehung des Carbinolamins **181** und anschließende Ausbildung der Etherbrücke zwischen C-2 und C-5 durch Addition der Hydroxylfunktion an die Indoleninbindung erklärt werden (Abb. 90). Allerdings war wegen Substanzmangels eine eingehendere Untersuchung dieser Reaktion bisher nicht möglich. Deshalb ist es fraglich, ob **181** oder die epimere Verbindung **182** als Zwischenprodukte auftreten, und ob diese möglicherweise unter geeigneten Bedingungen isoliert werden können.

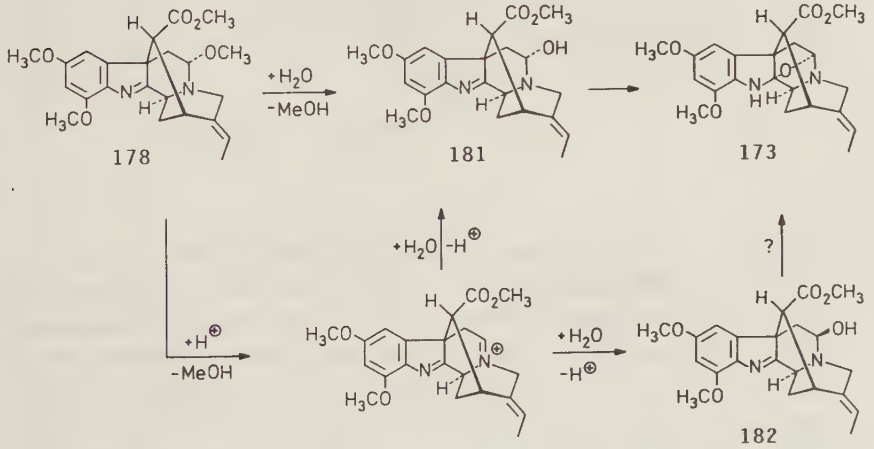


Abb. 90. Partialsynthese von Tabernulosin (**173**) aus **178**

Die Entstehung von Tabernulosin unter den genannten Reaktionsbedingungen spricht jedoch dafür, daß die Ausbildung der Etherbrükke - offensichtlich aus sterischen Gründen - sehr leicht erfolgt.

Wie bereits erwähnt, ist **178** bisher in der Literatur noch nicht beschrieben. Da für die O-Methyl-14,15-dehydrovincanole **158** und **159**, die eine analoge Carbinolaminether-Gruppe aufweisen, Artefaktcharakter nachgewiesen werden konnte (s. S. 187), gehen wir davon aus, daß die Methoxygruppe an C-5 auch bei **178** sehr wahrscheinlich erst im Zuge der Extraktion mit Methanol eingeführt wurde. Auch hier kann der Austausch eines "natürlichen" Substituenten (Gerbstoff, Zucker, Protein o.ä.) durch Methanol diskutiert werden.
Eine Absicherung dieser Hypothese durch Extraktionsversuche mit anderen Lösungsmitteln war nicht möglich, weil **178** (wie auch Tabernulosin) ausschließlich im Pflanzenmaterial der zweiten Lieferung (s. dazu Abschnitt 2.3.4.2) und zudem in nur sehr geringer Konzentration enthalten war.

2.3.3.10. Tubotaiwin (**183**)

Das nur aus dem Extrakt T.p.S-II in geringer Menge isolierbare Alkaloid ($[\alpha]_D$ = +628°) zeigte im IR-Spektrum Resonanzen, aus denen auf eine NH-Gruppe (3335 cm^{-1}) und eine α,ß-ungesättigte Estercarbonylfunktion (1660 cm^{-1}) geschlossen werden konnte.

Das UV-Spektrum (Maxima bei 232, 299 und 328 nm) deutete auf einen ß-Anilinoacrylsäure-Chromophor hin [82].

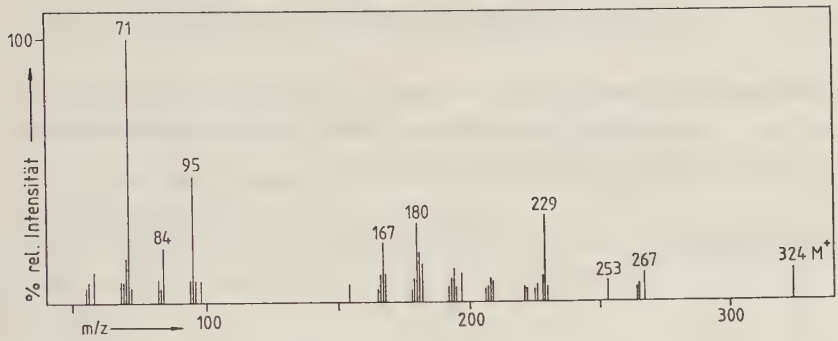
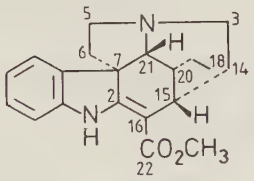


Abb. 91. Massenspektrum von Tubotaiwin (**183**)



(abs. Konfig.)

183

Aufgrund der beschriebenen Eigenschaften sowie der völligen Übereinstimmung unserer Messungen mit den Literaturangaben für das Massenspektrum (Abb. 91) [196], ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektrum [86,197] wurde das Alkaloid als Tubotaiwin (**183**) [198,199] identifiziert.

2.3.3.11. 10-Methoxyakuammicin (**184**)

Im UV-Spektrum (Maxima bei 235, 292 und 335 nm) dieses Nebenalkaloids (2 mg aus T.p.S-II; $[\alpha]_D$ = -498°) wurde ebenfalls ein ß-Anilinoacrylsäure-Chromophor beobachtet.

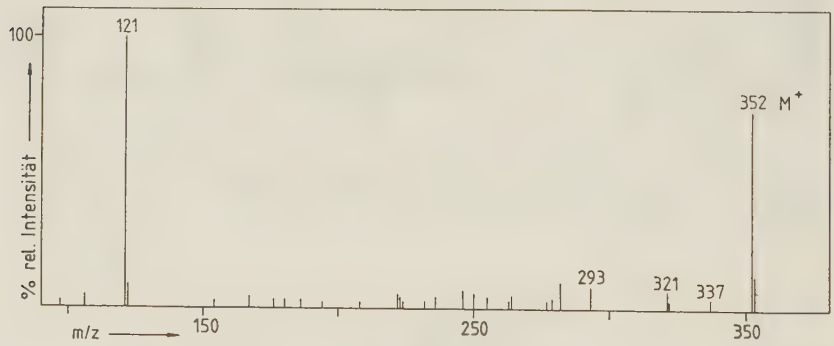
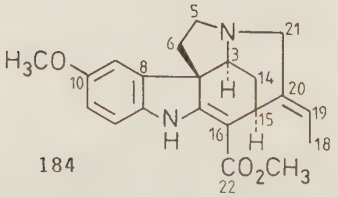


Abb. 92. Massenspektrum von 10-Methoxyakuammicin (**184**)



184 (abs. Konfig.)

Das Massenspektrum (Abb. 92) und das ^{1}H-NMR-Spektrum erwiesen sich als mit den entsprechenden Spektren des 10-Methoxyakuammicins (**184**) [63] identisch.

Dieses seltene Alkaloid vom Strychnos-Typ war erstmals von RAFFELSBERGER [63] aus Tabernaemontana glandulosa isoliert worden; es soll weiterhin auch in Rauwolfia oreogiton aufgefunden worden sein [200].

2.3.3.12. Appariciin (185)

Die Base (Schmp. 186-188 °C, $[\alpha]_D$ = - 153°) wurde als Nebenalkaloid aus den Extrakten T.p.S-II und T.p.-III isoliert.

Das UV-Spektrum (Maxima bei 230, 305 und 313 nm) zeigte einen Ulein-Chromophor (**46**, vgl. S. 59) an.
Dieses seltene Strukturelement weist unter den Tabernaemontana-Alkaloiden [151] Appariciin (**185** = **47**, s. S. 59) [201-204] auf.

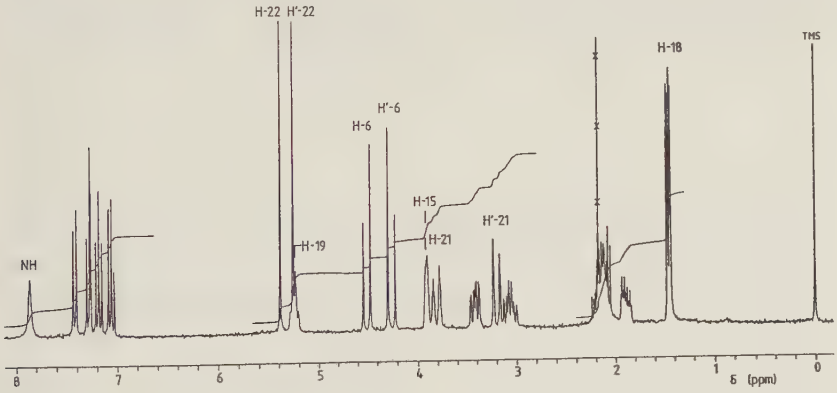
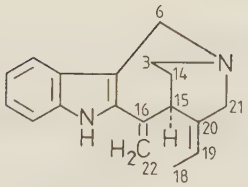


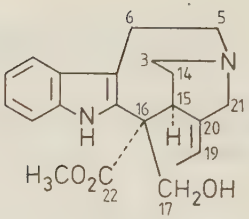
Abb. 93. ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz) von Appariciin (**185**)

Anhand des gemessenen Drehwerts, des Massenspektrums und des ^{1}H-NMR-Spektrums (Abb. 93) konnte die Identität der isolierten Base mit (-)-Appariciin (**185**) bestätigt werden.

185 ist ein nicht nur in Tabernaemontana-Arten, sondern auch in anderen Pflanzengattungen verbreitet vorkommendes Alkaloid [204].
Das enantiomere (+)-Appariciin wurde unseres Wissens bisher nur in Aspidosperma dasycarpon aufgefunden [201,204].



185



186 (abs. Konfig.)

Aufgrund einer von SCOTT et al. [205] durchgeführten Korrelation mit Stemmadenin (**186**) wurde dem (-)-Apparicin die in **185** angegebene absolute Konfiguration zugeordnet [204].

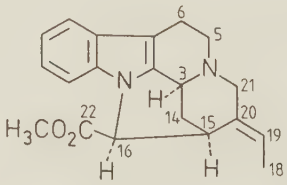
2.3.3.13. Pleiocarpamin (187)

Das Alkaloid war nur in Spuren (1 mg Gesamtmenge) im Extrakt T.p.S-II enthalten.

Das UV-Spektrum (Maxima bei 230 und 286 nm) deutete auf einen unsubstituierten Indolchromophor.

Anhand des Massenspektrums (Abb. 94, identisch mit dem Literaturspektrum [206]) und des ^{1}H-NMR-Spektrums, sowie durch direkten Vergleich wurde die Verbindung als Pleiocarpamin (**187**) [206] identifiziert.

187



(abs. Konfig.)

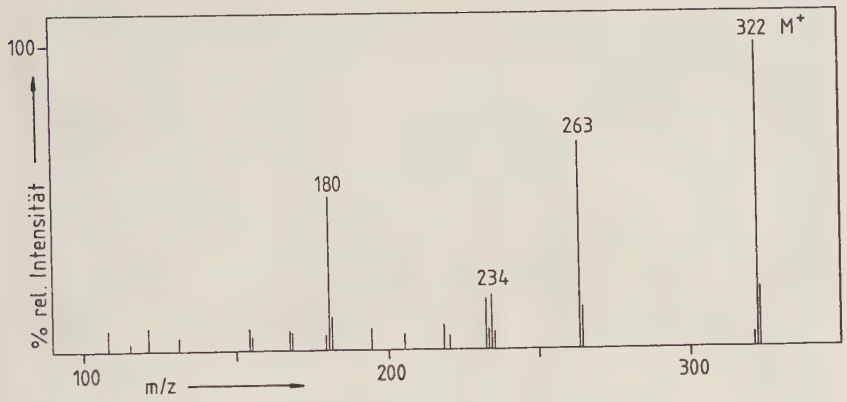


Abb. 94. Massenspektrum von Pleiocarpamin (**187**)

Die angefallene Substanzmenge war für eine exakte Bestimmung des $[\alpha]_D$-Werts nicht ausreichend. Da jedoch eine positive Drehung eindeutig meßbar war, gehen wir davon aus, daß die isolierte Base auch hinsichtlich ihrer absoluten Konfiguration mit **187** übereinstimmt.

2.3.3.14. Ibogamin (188)

Die in geringer Menge nur im Extrakt T.p.S-II enthaltene Base ($[\alpha]_D$ = -43°) wurde anhand ihres Massenspektrums (Abb. 95) als Ibogamin (**188**) identifiziert.

Das MS von **188** kann basierend auf den literaturbekannten Untersuchungen [207-209] zum MS-Zerfall des Ibogains (**189**, = 10-Methoxyibogamin) durch das in Abb. 96 dargestellte Zerfallsschema interpretiert werden.

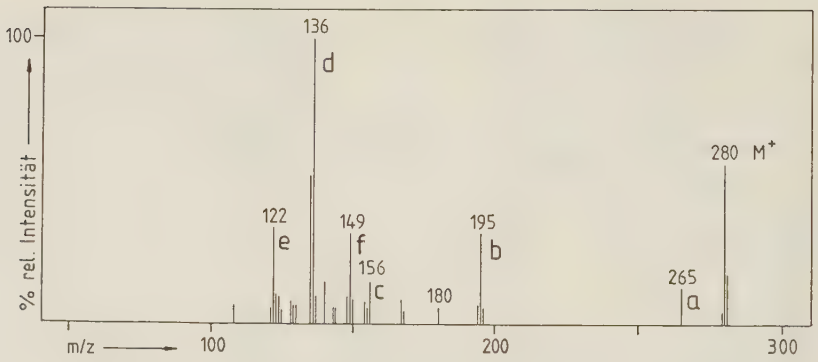
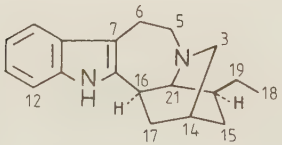


Abb. 95. Massenspektrum von Ibogamin (**188**)



188 (abs. Konfig.)

Für die Strukturaufklärung der nachfolgend beschriebenen Verbindungen mit dem gleichen Grundgerüst bedeutsam ist die Bildung zweier Fragmentgruppen, von denen die eine den Indolteil (**b** und **c**), die andere den alicyclischen Teil (**d**, **e** und **f**) des Moleküls enthält.

Wie das MS war auch das ^{1}H-NMR-Spektrum in Übereinstimmung mit Literaturdaten [60] für **188**.
Da die absolute Konfiguration der Iboga-Alkaloide aus Röntgenstrukturuntersuchungen [210] und CD-Messungen [211,212] bekannt ist, konnte durch direkten Vergleich mit authentischem Ibogamin und aufgrund des gemessenen Drehwerts die in **188** angegebene absolute Konfiguration festgelegt werden.

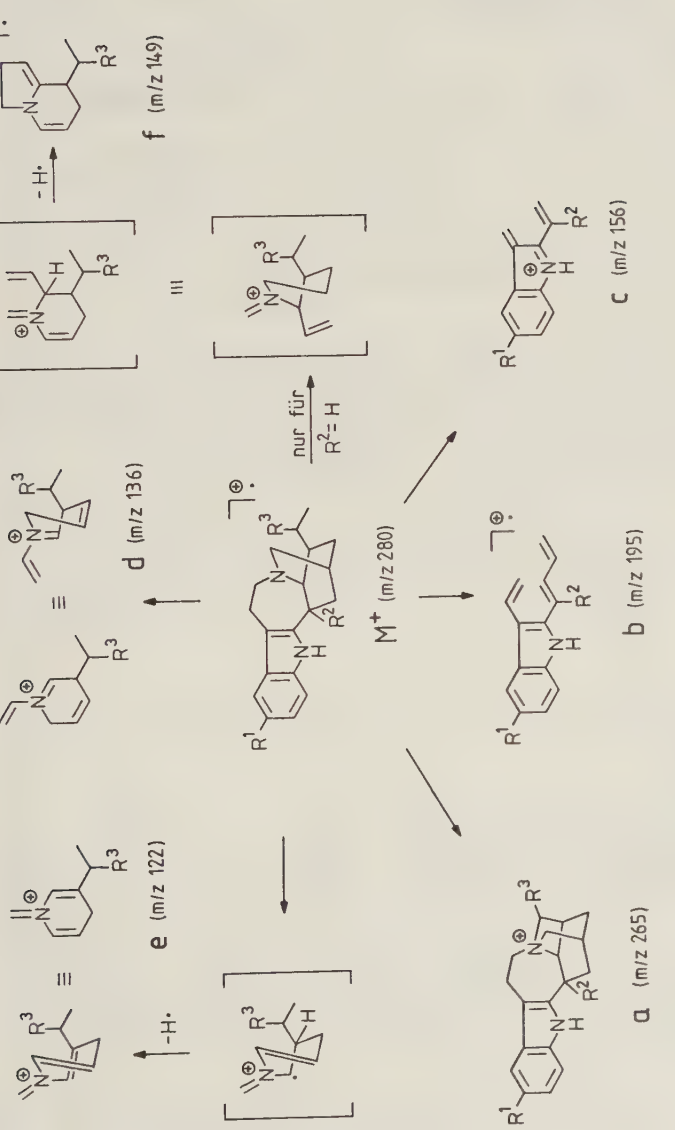


Abb. 96. MS-Zerfall der Alkaloide vom Ibogamin-Typ 207-209;
m/z-Werte für Ibogamin (**188**, $R^1 = R^2 = R^3 = H$)

2.3.3.15. Coronaridin (**143**)

Ein verhältnismäßig unpolares Alkaloid war in allen drei Pflanzenchargen (in T.p.-I allerdings nur in Spuren) nachweisbar.

Im Massenspektrum (Abb. 97) findet man die für Iboga-Alkaloide typische Fragmentierung. Gegenüber dem Spektrum des Ibogamins (**188**) sind das Molekülion (m/z 338) und die Fragmente **a**, **b** und **c** (Abb. 96, S. 213) um 58 ME nach höheren Massen verschoben, was durch die Formulierung einer Methylesterguppe am C-16 (R^2= CO_2CH_3) erklärbar ist.

Daraus und anhand des ^{1}H-NMR-Spektrums, des Drehwerts ($[\alpha]_D$ = -40°) und durch Vergleich mit einer authentischen Probe wurde die Base als (-)-Coronaridin (**143**) identifiziert; die spektroskopischen Daten entsprachen den Literaturwerten [213].

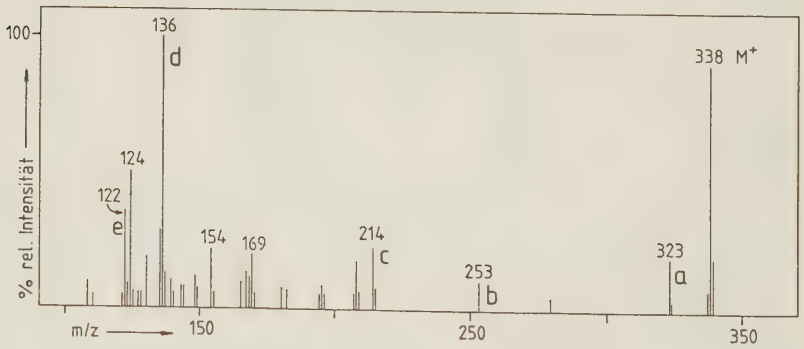
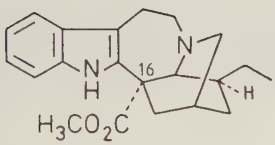
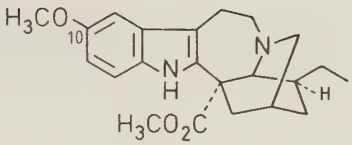


Abb. 97. Massenspektrum von Coronaridin (**143**)



143



144

2.3.3.16. Voacangin (**144**)

Das gegenüber Coronaridin (**143**) nur geringfügig polarere, aber durch SC an Kieselgel oder PVA-500 unschwer abtrennbare Alkaloid ($[\alpha]_D$ = -39°) war in T.p.-II und T.p.S-III nachweisbar.

Das Massenspektrum (Abb. 98) zeigt eine zum Zerfall von **143** analoge Fragmentierung. Aus der Verschiebung des Molekülions und der Fragmente **a**, **b** und **c** um jeweils 30 ME nach höheren Massen konnte auf einen zusätzlichen Methoxysubstituenten im Indolteil geschlossen werden.

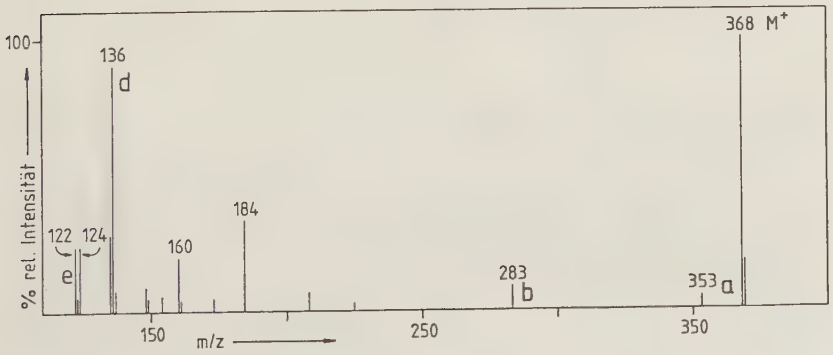


Abb. 98. Massenspektrum von Voacangin (**144**)

Anhand des ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 99) wurde diese Methoxygruppe am C-10 festgelegt und damit die Verbindung als Voacangin (**144**) erkannt. Alle untersuchten Eigenschaften stimmen mit Literaturangaben [60,214] für **144** überein.

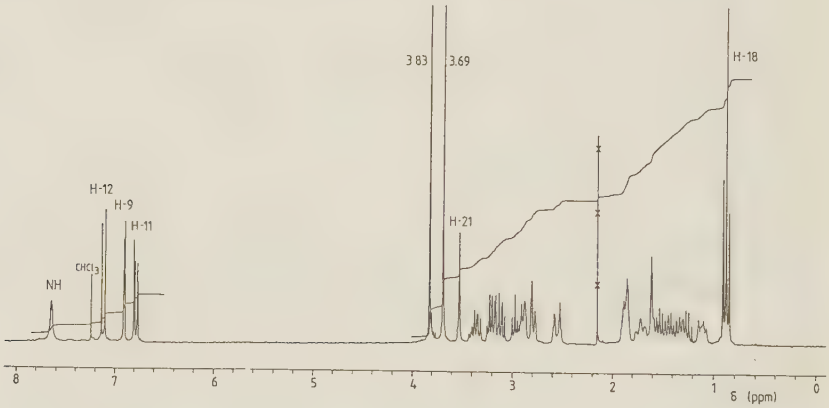


Abb. 99. ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz) von Voacangin (**144**)

2.3.3.17. Heyneanin (**190**)

Das nur in T.p.S-II enthaltene Alkaloid kristallisierte in farblosen Nadeln vom Schmp. 160-162°C ($[\alpha]_D$ = -28°).

Im Massenspektrum (Abb. 100) beobachtet man eine Wasserabspaltung aus dem Molekülion (m/z 354), das gegenüber dem Coronaridin um 16 ME nach höherer Masse verschoben auftritt. Die entsprechende Verschiebung der Fragmente **d** (m/z 152) und **e** (m/z 138) zeigt eine zusätzliche Hydroxylgruppe im alicyclischen Molekülteil an.

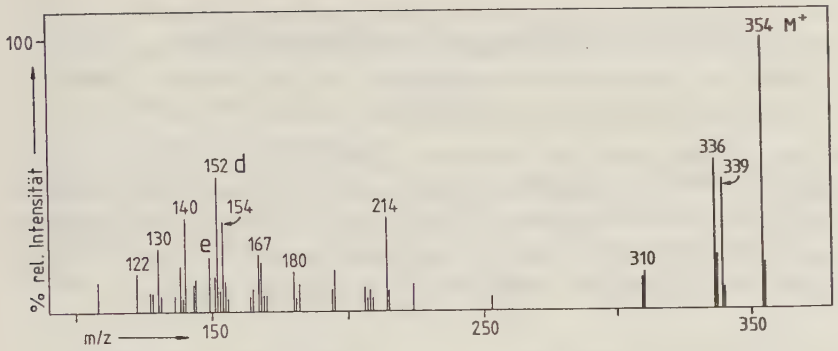


Abb. 100. Massenspektrum von Heyneanin (**190**)

Anhand des ^{1}H-NMR-Spektrums (Abb. 101) konnte die Verbindung als Heyneanin (**190**, = 19(S)-Hydroxycoronaridin) [215,216] identifiziert werden. Die Festlegung der Konfiguration an C-19 und damit

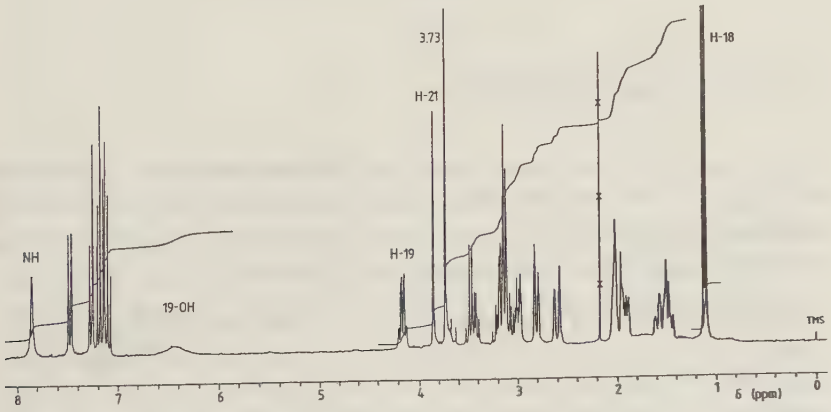
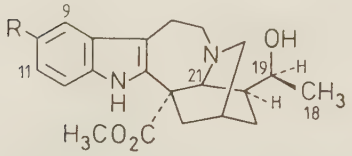
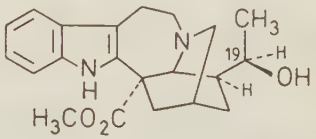


Abb. 101. ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz) von Heyneanin (**190**)

die Unterscheidung vom epimeren 19(R)-Hydroxycoronaridin (**191**, = epi-Heyneanin) ist auf diesem Weg sehr leicht möglich, denn das H-19 und die benachbarte Methylgruppe (C-18) weisen in **190** bzw. **191** jeweils charakteristische Signallagen auf [217,218].

Da der für **190** gemessene Drehwert erheblich über den Literaturangaben [60,216] lag, wurde zur Bestimmung der absoluten Konfiguration an C-16 das CD-Spektrum herangezogen. Aufgrund des negativen Cotton-Effekts im Bereich zwischen 250 und 290 nm [212] wurde die in **190** angegebene absolute Konfiguration bestätigt.





190 : R = H **191**

192 : R = OCH_3 (abs. Konfig.)

2.3.3.18. Voacristin (**192**)

In geringerer Menge wurde neben **190** im Extrakt T.p.S-II eine Base ($[\alpha]_D$ = -28°) aufgefunden, deren Massenspektrum auf einen gegenüber **190** zusätzlichen Methoxysubstituenten im Indolteil des Moleküls hinwies (s. Argumentation Voacangin).

Aufgrund des ^{1}H-NMR-Spektrums, das im Aromatenbereich mit dem Spektrum des Voacangins (**144**) und hinsichtlich der Resonanzen des alicyclischen Molekülteils mit dem Spektrum des Heyneanins (**190**) nahezu identisch ist, wurde die Struktur **192** abgeleitet.

Der Drehwert sowie alle spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben [61,219] für Voacristin (**192**) überein.

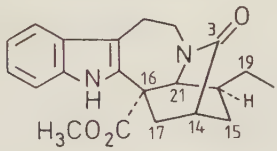
2.3.3.19. 3-Oxocoronaridin (**193**, = Coronaridinlactam)

Das lediglich in T.p.S-II enthaltene Nebenalkaloid ($[\alpha]_D$ = -56°) fiel in öliger Konsistenz an.

Das UV-Spektrum (Maxima bei 223, 285 und 293 nm) wies auf einen unsubstituierten Indolchromophor hin. Im IR-Spektrum wurde neben einer NH-Bande (3465 cm^{-1}) und einer Ester-Carbonylresonanz (1720 cm^{-1}) eine intensitätsstarke Bande bei 1660 cm^{-1} beobachtet, die auf eine Amidfunktion deutete.

Das Massenspektrum stimmte mit Literaturangaben [213] für 3-Oxocoronaridin (**193**) vollständig überein.
Das ^{1}H-NMR-Spektrum war ebenfalls im Einklang mit kürzlich publizierten Daten [220] für **193** .

193



2.3.3.20. Voacamin (**194**)

In Spuren konnte aus dem Extrakt T.p.S-II eine Verbindung isoliert werden (Menge < 1mg), deren Massenspektrum (Abb. 102) aufgrund des Molekülions bei m/z 704 ($C_{43}H_{52}N_4O_5$) ein Bisindolalkaloid anzeigte.
Die Fragmente im unteren Massenbereich (m/z 100 - 200) sprachen für ein Alkaloid, das sich aus einem Vobasinol-Teil (m/z 194, 182, 180 und 122) und einem Voacangin-Teil (m/z 148, 136 und 124) zusammensetzt [154].

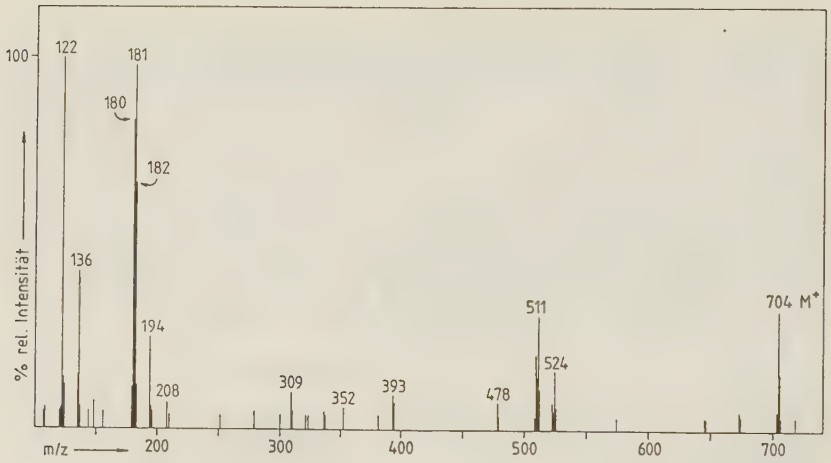
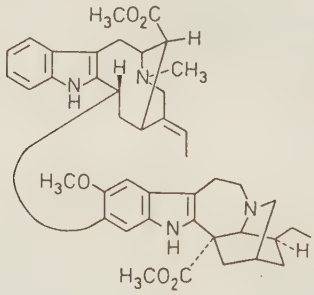


Abb. 102. Massenspektrum von Voacamin (**194**)

194



(abs. Konfig.)

Das ^{1}H-NMR-Spektrum stimmte mit dem Spektrum [221] des Voacamins (**194**) [222] sehr gut überein. Durch Vergleich mit einer authentischen Probe konnte die Identität des Alkaloids mit Voacamin (**194**) bewiesen werden.

Da sich ein Teil der Substanz bei der ^{1}H-NMR-Messung zersetzte, war eine verläßliche Bestimmung des $[\alpha]_D$-Werts nicht mehr möglich. Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, daß die absolute Konfiguration mit **194** übereinstimmt.

2.3.3.21. Monoterpen-Glykoside

Mit dem Ziel das als Vorstufe der Vallesiachotamine (**170** und **171**) oben diskutierte (s. S. 193) Strictosidin (**172**) oder strukturell ähnliche Glykoside nachzuweisen, unterwarfen wir die Ethylacetatfraktion aus dem Methanolextrakt T.p.-I und die "Glykosidfraktion" aus T.p.S-II (s. S. 167) einer genaueren Untersuchung.
172 konnte dabei - möglicherweise wegen zu geringer Konzentration - nicht aufgefunden werden. Die Separierung der genannten Extrakte führte jedoch zur Isolierung von zwei Monoterpen-Glykosiden, deren Auftreten neben den beschriebenen Indolalkaloiden aus biogenetischer Sicht (s. Abschnitt 2.3.4.3) bedeutsam ist.

2.3.3.21.1. Swerosid (195)

Diese als Hauptbestandteil in der Ethylacetatfraktion von T.p.-I aufgefundene Verbindung war auch in der Glykosidfraktion aus T.p.S-II enthalten.

Aus dem UV-Spektrum (Maximum bei 243 nm) konnte auf eine α,β-ungesättigte Carbonylverbindung geschlossen werden.

Unter den Aufnahmebedingungen eines EI-Massenspektrums war die isolierte Substanz nicht unzersetzt verdampfbar.
Derivatisierung der Verbindung mit Acetanhydrid/Pyridin führte zu einem einheitlichen, relativ unpolaren Produkt, dessen Massenspektrum die für peracetylierte Glykoside von Hexosen typischen Fragmente [223] bei m/z 331, 271, 211, 169 und 109 (Abb. 103) aufwies.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Acetylierungsprodukts (Abb. 104) bewies die Bildung eines Tetraacetats anhand von vier Methylsinguletts (bei 2.10, 2.03, 2.01 und 1.97 ppm), die im Spektrum des freien Glykosids (Abb. 105) nicht auftreten.

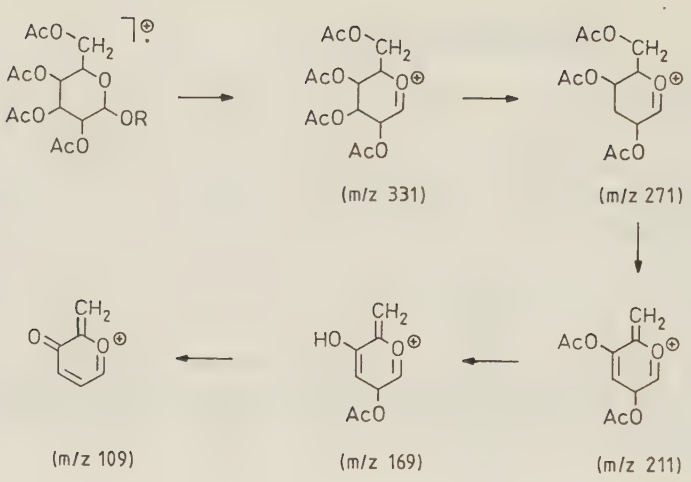


Abb. 103. MS-Zerfall von peracetylierten Hexapyranosiden [223]

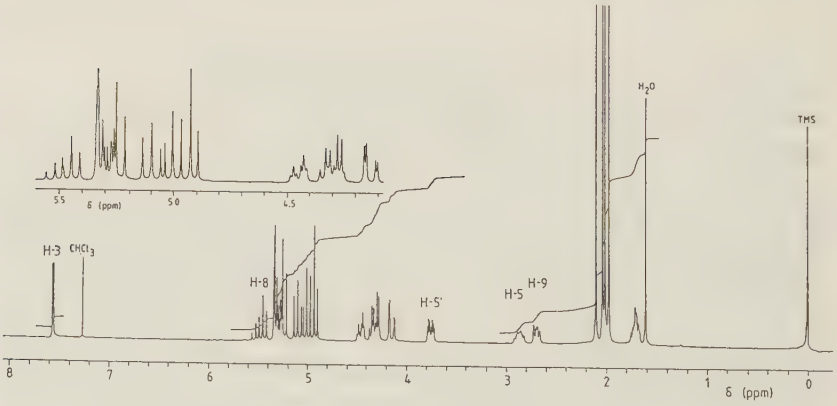


Abb. 104. ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz) von **196**

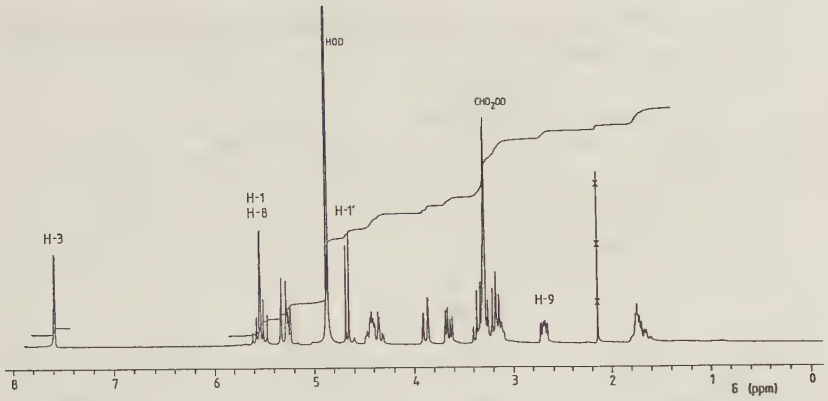


Abb. 105. ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz) von Swerosid (**195**)

Durch Vergleich der beiden Spektren (Tab. 25) konnten die Protonenresonanzen des Zuckerteils und des Aglykons unterschieden werden. Die Signale des Glykons sind allerdings in beiden Spektren nicht vollständig separiert bzw. teilweise von anderen Resonanzen überlagert. Trotzdem ließ sich aufgrund der Kopplungskonstanten des H-1' (J= 8 Hz) und durch Vergleich mit ^{1}H-NMR-Spektren anderer Glucoside (bzw. Glucosidacetate) [86] eindeutig ein ß-glykosidisch gebundener Glucosyl-Rest ableiten.

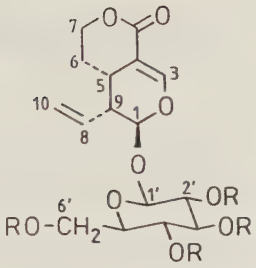
Im ^{13}C-NMR-Spektrum konnten diesem Strukturelement in guter Übereinstimmung mit den Daten anderer Glucoside [224] sechs der insgesamt 16 Signale zugeordnet werden.

Die Interpretation der ^{1}H-NMR-Resonanzen (Doppelresonanzexperimente) des Aglykons führte zur Formulierung der Secoiridoidstruktur **195**; diese Verbindung ist unter dem Namen Swerosid literaturbekannt [225]. Da sowohl die physikalisch-chemischen Daten des oben beschriebenen Tetraacetats **196** wie auch das ^{13}C-NMR-Spektrum des isolierten Glykosids mit den entsprechenden Literaturangaben [225,226] übereinstimmten, wurde die Verbindung eindeutig als Swerosid (**195**) identifiziert.

Tab. 25. ^{1}H-NMR-Daten von Swerosid (**195**) und Tetraacetylswerosid (**196**).

Proton	195 δ (ppm) J (Hz)	Multiplizität nach Einstrahlen bei:	196 δ (ppm) J (Hz)
H-1	5.55 d J=1.5	2.70 : s	5.33 - 4.87 m, 7H
H-3	7.60 d J=2.5		7.54 d J=2.5
H-5	ca 3.15 verdeckt	7.60, 2.70, 1.70: Veränderung	2.86 m
H-6$_a$	1.69 m	3.70 : dd J_1=14 J_2=13.5	1.71 m, 2H
H-6$_b$	1.78 m	3.70 : dd J_1=13.5 J_2=5.3	
H-7$_a$	4.36 td J_1=12 J_2=12 J_3=3.3	1.70 : d J=12	4.30 verdeckt
H-7$_b$	4.45 ddd J_1=12 J_2=4.5 J_3=2.2	1.70 : d J=12	4.44 ddd J_1=11 J_2=3.8 J_3=2.7
H-8	5.65 - 5.50 m, 1H	2.70 : dd J_1=17 J_2=10	5.47 m
H-9	2.70 ddd J_1=9 J_2=6 J_3=1.5		2.69 ddd J_1=9 J_2=5.5 J_3=1.5
H-10$_a$	5.26 dd J_1=10 J_2=2		5.33 - 4.87 m, 7H
H-10$_b$	5.32 J_1=17 J_2=2		
H-1'	4.68 d J=8		5.33 - 4.87 m,7H
H-2' H-3' H-4'	3.40 - 3.10 m, 4H		
H-5'			3.75 ddd J_1=9.8 J_2=4.5 J_3=2.3
H-6'$_a$	3.66 dd J_1=12 J_2=5		4.30 dd J_1=12 J_2=4.5
H-6'$_b$	3.89 dd J_1=12 J_2=2		4.13 dd J_1=12 J_2=2.3

195 : R = H
196 : R = Ac



(abs. Konfig.)

195 wurde erstmals von INOUYE et al. [225] aus Swertia japonica isoliert und später auch in zahlreichen anderen Pflanzen aufgefunden [224]. In der Familie der Apocynaceen wurde Swerosid in Vinca rosea nachgewiesen [227].

Nach Abschluß unserer Untersuchungen an **195** berichteten VAN BEEK et al. [228] über die Isolierung dieser Verbindung aus den Blättern von Tabernaemontana psorocarpa; weitere Glykoside wurden unseres Wissen dabei nicht aufgefunden.

2.3.3.21.2. Loganinsäure (**197**)

Die zweite Hauptkomponente der Glykosidfraktion wies gegenüber Swerosid (**195**) eine erheblich höhere Polarität auf. Das dünnschichtchromatographische Verhalten sowie die hohe Affinität zur wäßrigen Phase bei der Tropfengegenstromverteilung (= DCCC, s. S. 5) deuteten darauf, daß außer einem Zuckerrest eine zusätzliche polare Funktionalität (möglicherweise Carbonsäuregruppe) vorliegen sollte.

Das UV-Spektrum (Maximum bei 234 nm, Basenshift nach 230 nm) sprach für eine α,ß-ungesättigte Carbonsäure, was mit dem Auftreten einer Carbonylresonanz bei 175.7 ppm im ^{13}C-NMR-Spektrum im Einklang war.

Im Massenspektrum des Acetylierungsprodukts wurden - wie im Fall des Swerosids - die für peracetylierte Hexosederivate typischen Fragmente (s. S. 221) beobachtet.

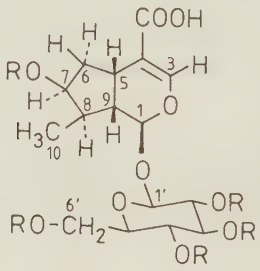
Anhand des ^{13}C- und des ^{1}H-NMR-Spektrums des freien Glykosids und des ^{1}H-NMR-Spektrums des Pentaacetats (Tab. 26) ließ sich wiederum ein ß-glykosidisch gebundener Glucosyl-Rest ableiten.

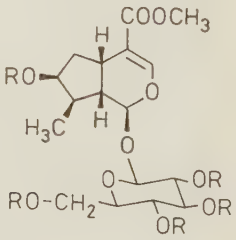
Die Analyse der ^{1}H-NMR-Resonanzen des Aglykons (Tab. 26) führte zur Formulierung der C_{10}-Iridoidstruktur **197**. Die Festlegung des Hydroxysubstituenten am C-7 (und nicht an C-6) stützte sich dabei auf Doppelresonanzexperimente, durch die eine Kopplung zwischen dem Signal bei 4.11 ppm (sauerstoffsubstituierte Methingruppe, H-7) und dem Signal des H-5 (bei 2.99 ppm) ausgeschlossen werden konnte. Die Multiplizität des letztgenannten Signals zeigt drei vicinale Kopplungspartner an und spricht und damit für den Strukturvorschlag **197**.
Mit der in **197** angegebenen absoluten Konfiguration ist diese Verbindung als Loganinsäure literaturbekannt [229].

Für das freie Glykosid **197** sind keine physikalisch-chemischen Konstanten beschrieben [224]. Da wir auch keine Angabe über den Drehwert des Pentaacetats **198** finden konnten, haben wir **198** durch Veresterung mit Diazomethan zu Loganinpentaacetat (**199**) [230] umgesetzt. Durch umgekehrte Reaktionsfolge (zuerst Veresterung des Glykosids mit Diazomethan und anschließende Acetylierung) erhielten wir das gleiche Produkt **199**.

197 : R = H
198 : R = Ac

(abs. Konfig.)





199 : R = Ac

Tab. 26. ^{1}H-NMR-Daten von Loganinsäure (**197**) und Loganinsäure-pentaacetat (**198**).

Proton	197 δ (ppm) J (Hz)	198 δ (ppm)
H-1	5.34 d J=2.8	5.29 - 4.85 m, 6H
H-3	6.97 d J=1	7.40 d J=1
H-5	2.99 td $J_1=J_2=9$, $J_3=5.5$	3.00 m
H-6$_a$	1.66 dt $J_1=15$, $J_2=J_3=5.5$	2.00 - 1.80 m, 2H
H-6$_b$	2.14 - 2.01 m, 2H	2.33 - 2.20 m, 2H
H-7	4.11 td $J_1=J_2=5$, $J_3=1.7$	5.29 - 4.85 m, 6H
H-8	1.85 m	2.00 - 1.80 m, 2H
H-9	2.14 - 2.01 m, 2H	2.33 - 2.20 m, 2H
9-CH$_3$	1.02 d J=7	1.03 d J=7
H-1'	4.72 d J=8	5.29 - 4.85 m, 6H
H-2'	3.48 - 3.19 m, 4H *	
H-3'		
H-4'		
H-5'		3.76 ddd $J_1=10$, $J_2=4.5$, $J_3=2.7$
H-6'$_a$	3.67 dd $J_1=12.5$, $J_2=5.5$	4.31 dd $J_1=12.5$, $J_2=5$
H-6'$_b$	3.88 dd $J_1=12.5$, $J_2=1.7$	4.15 dd $J_1=12.5$, $J_2=2.5$

* durch Lösungsmittelsignal teilweise überlagert.

Die physikalisch-chemischen und spektroskopischen Eigenschaften (Schmp., $[\alpha]_D$, IR und ^{1}H-NMR-Spektrum) dieses Derivats waren in voller Übereinstimmung mit den Literaturangaben [224,230] für **199**, womit die Konstitution und auch die absolute Konfiguration des isolierten Glykosids **197** bestätigt sind.

Wie das Secoiridoid Swerosid (**195**) wurde auch Loganinsäure (**197**) erstmals aus einer Swertia-Art (Swertia caroliniensis) isoliert und seither in verschiedenen anderen Pflanzen, darunter besonders Strychnos-Arten (Loganiaceae), aufgefunden [224]. In der Familie der Apocynaceen wurde **197** in Vinca rosea [231] und kürzlich auch in den Blättern von Vinca major und V. minor nachgewiesen [232].

2.3.4. Ergebnisse und Diskussion

2.3.4.1. Obersicht über die aus T. psorocarpa isolierten Verbindungen

Aus Stengeln und Blättern von Tabernaemontana psorocarpa wurden 23 Indolalkaloide vom sog. monoterpenoiden Typ [153] und zwei Monoterpenglykoside isoliert und in ihrer Struktur aufgeklärt.

Das untersuchte Pflanzenmaterial stammte aus drei verschiedenen Lieferungen (s. S. 161).
Eine Zusammenstellung aller von uns aufgefundenen Alkaloide und ihr Vorkommen in den einzelnen Extrakten findet sich in Tab. 27a und 27b. Um die Obersicht zu vereinfachen, sind nur halbquantitative Gehaltsangaben aufgeführt (die genauen Werte können dem experimentellen Teil entnommen werden). Durch die Zweiteilung der Tabelle sollen die nicht unerheblichen Unterschiede in den Alkaloidmustern der drei Pflanzenchargen (s. Abschnitt 2.3.4.2.) verdeutlicht werden.

Artefakte

Einige der in Tab. 27a und 27b aufgeführten Alkaloide müssen als Artefakte angesehen werden: Im Fall der Vallesiachotamine (**170** und **171**), der O-Methyl-14,15-dehydrovincanole (**158** und **159**) und des 5,10,12-Trimethoxystrictamin (**178**) wurde auf diesen Aspekt bereits bei der Besprechung der Strukturaufklärung eingegangen.

Aufgrund verschiedener experimenteller Hinweise sollte auch der genuine Charakter der 14,15-Dehydrovincanole **154** und **155** zur Diskussion gestellt werden: Besonders auffällig ist, daß von diesen beiden Epimeren aus dem Extrakt T.p.S-II nur 14,15-Dehydrovincanol (**154**) isoliert wurde, während in den Stengeln der dritten Pflanzencharge (T.p.S-III) ausschließlich 14,15-Dehydro-epivin-

canol (**155**) aufzufinden war. Bei Extraktion mit Methanol unter erhöhter thermischer Belastung (s. S. 187) waren weder **154** noch **155** nachweisbar, während bei Verwendung nicht-alkoholischer Lösungsmittel nur sehr geringe Mengen an **154** in den Extrakten enthalten waren.
Diese Befunde sprechen dafür, daß es sich bei **154** um ein Hydrolyseprodukt der gleichen (hypothetischen) Verbindung handeln dürfte, die wir bereits als Vorstufe des O-Methyl-14,15-dehydro-epivincanol (**158**) diskutiert haben (s. S. 187).

Bei der Isolierung von **154** aus dem Extrakt T.p.S-II wurde eine säulenchromatographische Trennung an Kieselgel mit chloroformhaltigem Elutionsmittel durchgeführt. Unter diesen Bedingungen könnte **155** durch säurekatalysierte Epimerisierung aus **154** oder Hydrolyse aus O-Methyl-14,15-dehydro-epivincanol (**158**) entstanden sein.
Da von **154** und **155** jeweils nur sehr wenig Substanz (< 5 mg) für die gesamten Strukturuntersuchungen zur Verfügung stand, war eine eingehende Überprüfung dieser Hypothese nicht möglich: Von **154** oder **155** ausgehend tritt bei Behandlung mit Chloroform/2N HCl jeweils eine teilweise Epimerisierung auf; (unter den gleichen Reaktionsbedingungen wurden **154** und **155** in geringer Menge auch aus **158** gebildet). In den Produktgemischen wurde dabei jeweils ein etwas höherer Anteil an **154** beobachtet. Eine (fast) vollständige Umwandlung von **155** in **154** durch Gleichgewichtsverschiebung im Zuge der Trennung an Kieselgel ist deshalb nicht auszuschliessen.

Interessanterweise wurden **154** und **155** bisher nur jeweils einmal, und zwar als Inhaltsstoffe der gleichen Pflanze in zwei verschiedenen Publikationen beschrieben [169,172]: Diese Arbeiten behandeln jeweils nur eines der beiden Epimeren; ein gleichzeitiges Auftreten beider Epimere oder die Möglichkeit einer gegenseitigen Umwandlung von **154** und **155** wurden in diesem Zusammenhang nicht erwähnt.

Tab. 27a. Übersicht über die in T. psorocarpa (1. Charge) nachgewiesenen Alkaloide und ihr Vorkommen in den verschiedenen untersuchten Pflanzenchargen.

Strukturtyp [a]	Verbindung	Formel-Nr.	T. psorocarpa - Charge: I	S-II	B-II	S-III	B-III
I.1	16-Epi-isositsirikin	168	+++	-	-	-	-
II	Vallesiachotamin	170	+	-	-	-	-
II	Isovallesiachotamin	171	+	-	-	-	-
III	1,2,14,15-Tetradehydro-aspidospermidin	146	+	+++	+++	+++	+++
IV	O-Methyl-14,15-dehydro-epivincanol	158	+ [c]	++	++	++	++
IV	O-Methyl-14,15-dehydro-vincanol [b]	159	+ [c]	++	++	++	++
IV	14,15-Dehydro-12-methoxy-vincamin	152	+++	++	-	-	-
Va	Coronaridin	143	+	+++	+	+++	+

rel. Gehaltsangaben: +++ Hauptalkaloid
++ Nebenalkaloid
+ Spur

[a]: Klassifizierung nach KISAKOREK und HESSE [233] u. VAN BEEK et al. [151]

[b]: Auftreten abhängig von Extraktionsbedingungen (s. Abschnitt. 2.3.3.5)

[c]: Gemisch aus 158 u. 159 (Epimerisierung infolge der Säureextraktion)

1. Charge: T.p.I = Stengel und Blätter
2. Charge: T.p.S-II = Stengel; T.p.B-II = Blätter
3. Charge: T.p.S-III = Stengel; T.p.B-III = Blätter

Tab. 27b. Übersicht über die in der 2. und 3. Charge zusätzlich aufgefundenen Alkaloide

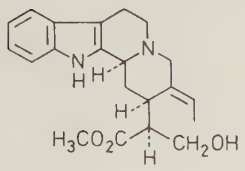
Strukturtyp [a]	Verbindung	Formel-Nr.	T. psorocarpa - Charge: S-II	B-II	S-III	B-III
I.2a	Tabernulosin	173	+++	++	-	-
I.2a	12-Demethoxytabernulosin	174	++	-	-	-
I.2b	5,10,12-Trimethoxystrictamin	178	++	-	-	-
I.3	Pleiocarpamin	187	+	-	-	-
IV	14,15-Dehydrovincanol	154	++	-	-	-
IV	14,15-Dehydro-epivincanol	155	-	-	++	-
Va	Ibogamin	188	+	-	-	-
Va	Voacangin	144	++	-	+	-
Va	Heyneanin	190	++	-	-	-
Va	Voacristin	192	++	-	-	-
Vb	3-Oxocoronaridin	193	++	-	-	-
VI.1	Tubotaiwin	183	++	-	-	-
VI.2	Apparicin	185	++	-	+	++
VII	10-Methoxyakuammicin	184	+	-	-	-
VIII	Voacamin	194	+	-	-	-

Erläuterungen s. Tab. 27a

Strukturübersicht zu den Tab. 27a u. 27b

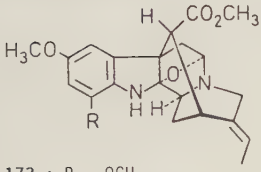
I Corynanthean-Typ

I.1



168

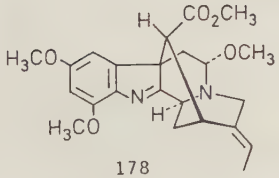
I.2a



173 : R = OCH_3

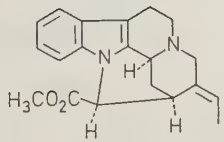
174 : R = H

I.2b



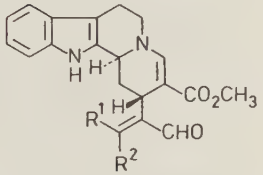
178

I.3



187

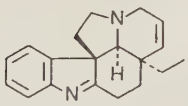
II Vallesiachotaman-Typ



170 : R^1= CH_3, R^2= H

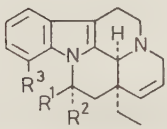
171 : R^1= H, R^2= CH_3

III Plumeran-Typ



146

IV Eburnan-Typ



152 : R^1= OH, R^2= CO_2CH_3, R^3= OCH_3

154 : R^1= R^3= H, R^2= OH

155 : R^1= OH, R^2= R^3= H

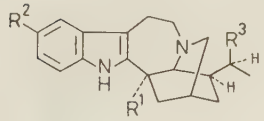
158 : R^1= OCH_3, R^2= R^3= H

158 : R^1= R^3= H, R^2= OCH_3

Strukturübersicht zu den Tab. 27a u. 27b (Fortsetzung)

V Ibogan-Typ

Va



188 : R^1= R^2= R^3= H

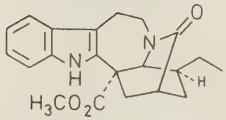
143 : R^1= CO_2CH_3, R^2= R^3= H

144 : R^1= CO_2CH_3, R^2= OCH_3, R^3= H

190 : R^1= CO_2CH_3, R^2= H, R^3= OH

192 : R^1= CO_2CH_3, R^2= OCH_3, R^3= OH

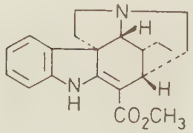
Vb



193

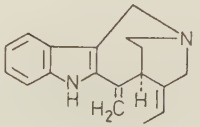
VI Aspidospermatan-Typ

VI.1



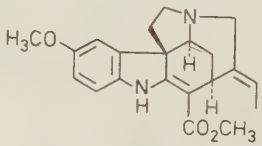
183

VI.2



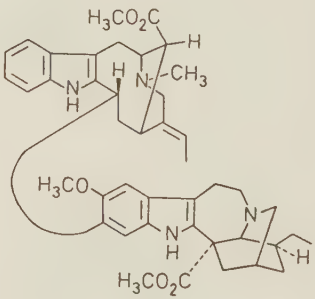
185

VII Strychnan-Typ



184

VIII Bisindol-Typ



194

2.3.4.2. Unterschiede zwischen den drei Pflanzenchargen von T. psorocarpa

Die drei Pflanzenchargen von Tabernaemontana psorocarpa unterschieden sich deutlich hinsichtlich der Zahl der nachweisbaren Indolalkaloide: In den Extrakten T.p.-I und T.p.S-III wurden jeweils 6 Basen, in T.p.S-II dagegen 17 Basen aufgefunden; (die Vallesiachotamine **170** und **171** und die epimeren O-Methyl-14,15-dehydrovincanole **158** und **159** haben wir für diesen Vergleich jeweils als eine Verbindung gezählt, da sie trotz ihres Artefaktcharakters als Indikatoren einer gemeinsamen genuinen Vorstufe gewertet werden können).

Erhebliche Differenzen zeigten sich auch bei den Strukturen der isolierten Alkaloide: Nur drei Basen (**146**, **158** und **143**) waren in allen Pflanzenchargen, drei weitere Verbindungen (**152**, **144** und **185**) jeweils in zwei Pflanzenchargen nachweisbar (s. Tab. 27a, S. 231 u. Tab. 27b, S. 232). Von den beiden Hauptalkaloiden (**152** und **168**) des Extrakts T.p.-I wurde lediglich **152** als Nebenalkaloid in T.p.S-II aufgefunden. In den Extrakten T.p.-III waren weder **152** noch **168** enthalten.

Für diese Unterschiede konnten folgende Ursachen in Betracht gezogen werden:

(a) Nicht-Identität des Pflanzenmaterials hinsichtlich des untersuchten Pflanzenteils.

(b) Nicht-Identität des Pflanzenmaterials hinsichtlich des Standorts, des Alters der Pflanze, der Jahreszeit der Sammlung, der klimatischen Verhältnisse in der Wachstumsphase.

(c) Nicht-Identität des Pflanzenmaterials hinsichtlich der botanischen Einordnung (Spezies-Unterschiede, chemische Rassen).

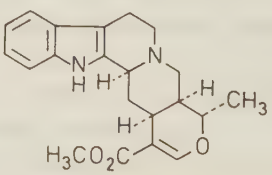
Zur Erklärung der Tatsache, daß gerade die beiden Hauptalkaloide aus T.p.-I in den beiden anderen Chargen nur als Nebenalkaloid bzw. nicht mehr nachweisbar waren, diskutieren wir Unterschiede

nach Punkt (a): Tabernaemontana psorocarpa ist ein Kletterstrauch mit verhältnismäßig dünnen, rankenden Stengeln, an welchen sich die Blätter befinden. Der Stamm der ausgewachsenen Pflanze wird nur etwa daumendick [234]. Aus diesem Grund sind die Pflanzenteile Stamm, Stengel und Zweige schwer zu definieren. Die Ausbildung eines Stammes im engeren Sinn ist mit Sicherheit vom Alter und wahrscheinlich auch vom Standort der Pflanze abhängig.

Obwohl das Pflanzenmaterial immer gleich ("stems and leaves") deklariert war, bestand die erste Lieferung vorwiegend aus dickeren Stengeln (Durchmesser 1 cm, Stämme?) neben wenigen dünnen Stengeln (Durchmesser bis 0.5 cm) mit Blättern.
Die beiden folgenden Lieferungen enthielten ausschließlich dünnere, dicht mit Blättern besetzte Stengel (Durchmesser < 0.5 cm).

Aufgrund dieser Unterschiede beim Pflanzenmaterial interpretieren wir unsere Untersuchungsergebnisse dahingehend, daß die beiden im Extrakt T.p.-I aufgefundenen Hauptalkaloide 16-Epi-isositsirikin (**168**) und 14,15-Dehydro-12-methoxyvincamin (**152**) hauptsächlich in den dickeren Stengeln (Stämmen?) der Pflanze lokalisiert waren.
Diese Überlegung ist im Einklang mit Befunden einer niederländischen Arbeitsgruppe, die - zeitgleich und unabhängig von unseren Untersuchungen [235] - ebenfalls eine phytochemische Analyse an Tabernaemontana psorocarpa durchführte [236]. Dabei fand VAN BEEK [237] in der Stammrinde von T. psorocarpa als Hauptalkaloide gleichfalls 16-Epi-isositsirikin (**168**) und 14,15-Dehydro-12-methoxyvincamin (**152**); außerdem konnten geringe Mengen der Vallesiachotamine (**170** und **171** im Gemisch), Spuren von Coronaridin (**143**) zusammen mit Voacangin (**144**) und Tetrahydroalstonin (**200**) isoliert werden [236,237].

200



Die im Extrakt T.p.-I nur in Spuren nachweisbaren Alkaloide 1,2,14,15-Tetradehydroaspidospermidin (**146**) und O-Methyl-14,15-dehydro-epivincanol (**158**) müssen dagegen als Inhaltsstoffe der dünneren Stengel und der Blätter angesehen werden, denn diese Verbindungen waren in den Extrakten der zweiten Lieferung (T.p.S-II und T.p.B-II) und in T.p.-III (jeweils Stengel und Blätter) als Hauptalkaloide enthalten.

146 betrachten wir als charakteristisches Alkaloid von T. psorocarpa, da diese bisher nicht als Naturstoff beschriebene Verbindung in allen drei Pflanzenchargen nachweisbar war.
Weiterhin belegt die Isolierung des äußerst selten aufgefundenen 14,15-Dehydro-12-methoxyvincamins (**152**) aus dem Extrakt T.p.S-II, daß das Pflanzenmaterial der zweiten Lieferung ebenfalls von T. psorocarpa stammte, obwohl in dieser Charge eine gegenüber T.p.-I wesentlich größere Anzahl an Basen und andere Hauptalkaloide aufgefunden wurden.

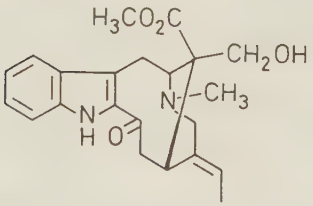
Besonders auffällig ist dabei das Auftreten von Tabernulosin (**173**) in nicht unerheblicher Konzentration, denn diese ungewöhnlich substituierte Verbindung war bisher nur als Hauptalkaloid von T. glandulosa bekannt. Diese Pflanze, die wie T. psorocarpa in Ghana beheimatet ist, war ebenfalls in unserem Arbeitskreis untersucht worden [63].

Anhand der Herbariumsexemplare ließen sich die Stengel und Blätter beider Pflanzen äußerlich nicht unterscheiden. Es stellte sich deshalb die Frage, ob die zweite Lieferung durch T. glandulosa verunreinigt gewesen sein könnte. Gegen diese Vermutung sprechen aus unserer Sicht zwei Argumente:

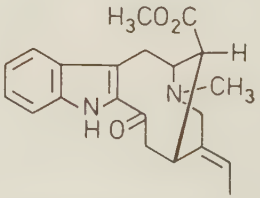
(1) T. psorocarpa ist eine in Ghana sehr selten vorkommende Pflanze. Das von uns untersuchte Pflanzenmaterial wurde jeweils am gleichen Ort gesammelt, an dem T. glandulosa nicht vorkommen soll [234].

(2) Neben Tabernulosin enthält T. glandulosa in großen Mengen Vincadiffin (**201**) und Vobasin (**202**), d.h. Alkaloide vom 2-Acylindol-Typ [63]. Keine dieser beiden Verbindungen und auch kein anderer Vertreter dieser Gruppe waren in T. psorocarpa nachweisbar.

Eine eindeutige Klärung dieser Problematik konnte auch nicht durch die zu diesem Zweck vorgenommene Untersuchung der dritten Pflanzencharge erreicht werden: Im Extrakt T.p.-III war allerdings Tabernulosin nicht mehr nachweisbar. Zwischen T.p.S-II und T.p.S-III bestand aber auch ein erheblicher Unterschied bezüglich der Zahl der Alkaloide.
Wir diskutieren daher für die Ausnahmestellung der zweiten Charge im wesentlichen klima- und wachstumsbedingte Schwankungen des Alkaloidgehalts [238].



201



202

2.3.4.3. Biogenetische Aspekte

Ergebnisse biogenetischer Untersuchungen an Tabernaemontana-Arten liegen bisher nicht vor [151].

Die grundlegenden Schritte der Biosynthese monoterpenoider Indolalkaloide allerdings waren in den letzten Jahren Gegenstand ausgedehnter Untersuchungen [239-242] und können heute als weitgehend geklärt angesehen werden [243]. Vorwiegend gestützt auf Inkorporierungs-Studien mit radioaktiv markierten Vorstufen an intakten Pflanzen einerseits und auf chemische Transformationen andererseits wurden hypothetische Biogenesewege (s. Abb. 106) zu den verschiedenen Indolalkaloidgerüsten formuliert [240-242].

Da derartige Untersuchungen letztendlich jedoch keine Informationen über die einzelnen enzymatischen Biogeneseschritte und damit den tatsächlichen Biosynthesemechanismus liefern können, sind in jüngster Zeit biosynthetische Arbeiten an Zellkulturen (insbesonders Vinca rosea = Catharanthus roseus-Zellinien) in den Vordergrund getreten [244,245].

Von SCOTT und LEE [246] wurde 1975 erstmals über die Verwendung eines ungereinigten Gemisches löslicher Enzyme aus C. roseus zur Indolalkaloidsynthese berichtet. Später konnten dann auch spezifische Enzyme für einzelne Biosyntheseschritte isoliert und charakterisiert werden.

In dieser Hinsicht besonders gut untersucht ist die als Startreaktion der Indolalkaloidbiosynthese anzusehende Kondensation von Secologanin (**203**) und Tryptamin (**204**) zu Strictosidin (**172**, Abb. 106). STÖCKIGT und ZENK [247] konnten die enzymatische Steuerung dieser Reaktion beweisen. Das katalysierende Enzym wurde wie auch zwei spezifische Glucosidasen, die die anschließende Umwandlung des Strictosidins bewirken, isoliert und charakterisiert [245].

Eine Schlüsselfunktion für die weitere Biogenese besitzt 4,21-Dehydrogeissoschizin (**205**) [248]. Bis zu dieser Erkenntnis hatte man eine entsprechende zentrale Rolle dem Geissoschizin (**169**) zu-

geschrieben, da Fütterungsexperimente gezeigt hatten, daß markiertes **169** in Vertreter der wichtigsten Alkaloidtypen eingebaut wird [242].

Biogenese der in T. psorocarpa nachgewiesenen Alkaloide

In Abb. 106 sind die heute in der Literatur [151,242] anerkannten biogenetischen Beziehungen zwischen den in T. psorocarpa aufgefundenen Indolalkaloid-Typen aufgezeigt.

Als gemeinsamer Vorläufer der Basen mit umgelagertem Secologanin-Gerüst (Ibogamin-, Aspidospermidin- und Vincamin-Typ) wird 4,21-Dehydrosecodin (**206**, Abb. 106) diskutiert [242].

Bemerkenswert ist, daß 16-Epi-isositsirikin (**168**) und 14,15-Dehydro-12-methoxyvincamin (**152**) in einer der untersuchten Pflanzenchargen (s. S. 229) nebeneinander als Hauptalkaloide angetroffen wurden, da **168** bereits auf einer sehr frühen Biosynthesestufe entsteht, während in **152** ein biogenetisch sehr viel weiter entwickeltes Gerüst vorliegt.

Das gemeinsame Auftreten von 1,2,14,15-Tetradehydroaspidospermidin (**146**) und den 14,15-Dehydrovincanol-Derivaten spricht für eine biogenetische Verwandtschaft zwischen diesen beiden Gerüsttypen, die bereits aufgrund von chemischen Transformationen postuliert wurde [242,249].

Aus biogenetischer Sicht ebenfalls interessant erscheint uns die Isolierung von 5,10,12-Trimethoxystrictamin (**178**) zusammen mit Tabernulosin (**173**). Obwohl die Methoxygruppe an C-5 wahrscheinlich nicht genuiner Natur ist (s. S. 206), betrachten wir **178** als Indikator für an C-5 (auf die Carbinolaminstufe) oxidierte Strictaminderivate, die die unmittelbaren biogenetischen Vorläufer des Picriningerüsts darstellen dürften. Diese Überlegung wird wesentlich durch den Befund untermauert, daß **178** unter Säurekatalyse zu Tabernulosin (**173**) umgesetzt werden konnte (s. S. 205).

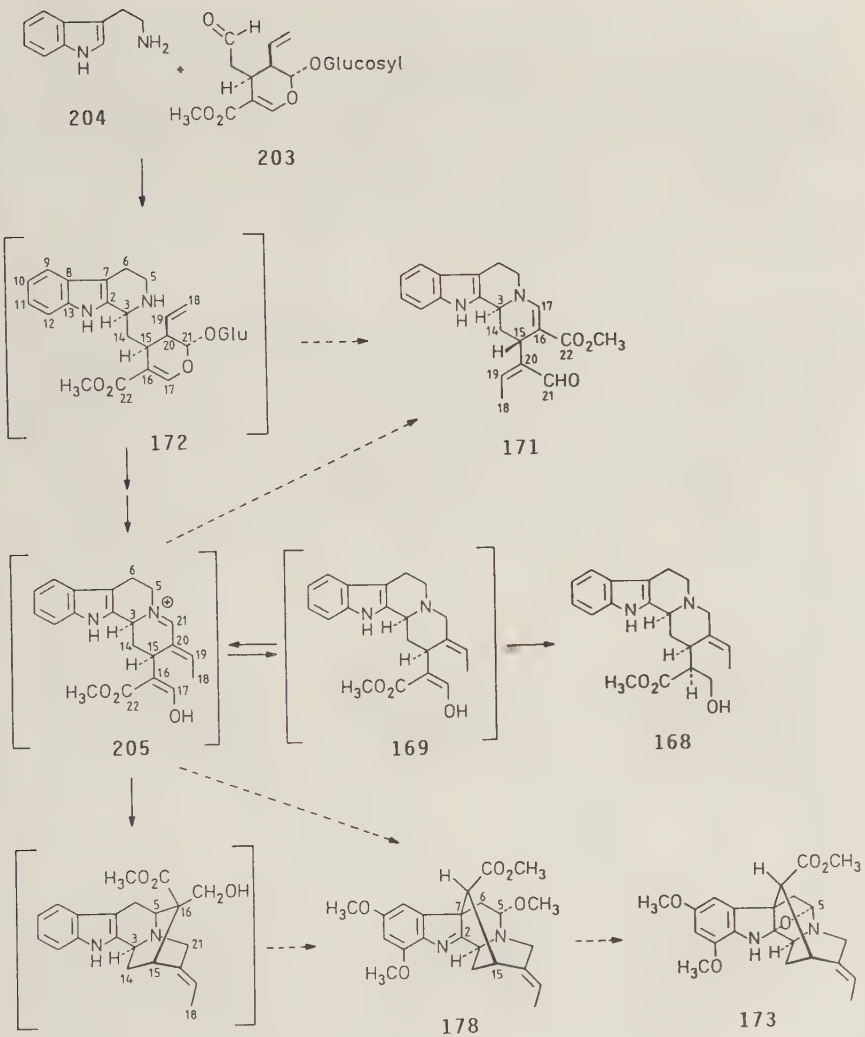


Abb. 106. Mögliche biogenetische Beziehungen zwischen den in T. psorocarpa aufgefundenen Indolalkaloiden [151,242] (nicht nachgewiesene Zwischenstufen in Klammern)

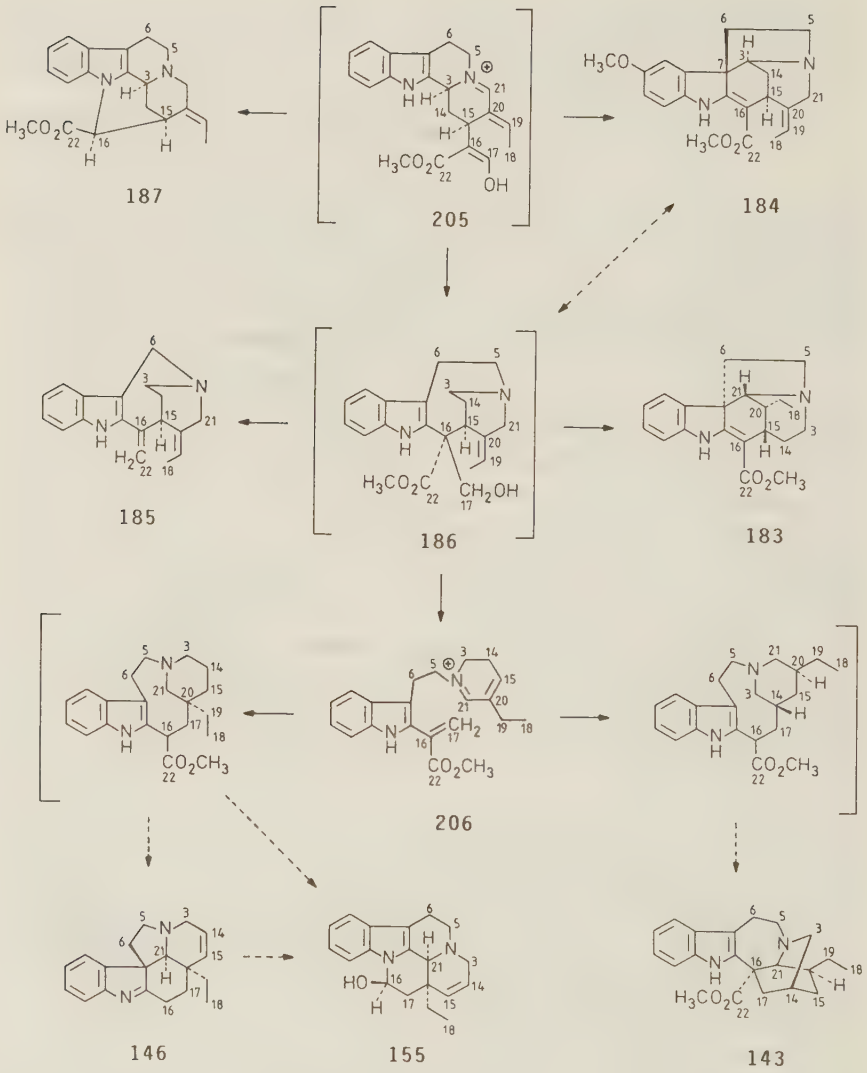


Abb. 106. Fortsetzung

Biogenetische Bedeutung der Monoterpenglucoside

Loganin (**207**) und Secologanin (**203**) sind die unmittelbaren Vorläufer des sog. alicyclischen Molekülteils der monoterpenoiden Indolalkaloide. In vielen höheren Pflanzen, die diesen Alkaloidtyp produzieren, sind sie nur in geringer Konzentration enthalten, da sie offenbar einem raschen Umsatz unterliegen [250-252]. Es ist daher nicht ungewöhnlich, daß wir diese Monoterpenglucoside nicht neben Swerosid (**195**) und Loganinsäure (**197**) in T. psorocarpa aufgefunden haben.

195 und **197** stehen aber mit Secologanin (**203**) in enger biogenetischer Beziehung: Durch Tracer-Experimente wurde die gegenseitige Umwandlung von Swerosid und Secologanin nachgewiesen [239]. INOUYE et al. [253] zeigten, daß **195** von Vinca rosea in das Indolalkaloid Vindolin eingebaut wird. Im Samen dieser Pflanze wurde von COSCIA et al. [231] auch Loganinsäure (**197**) aufgefunden. Die Ergebnisse der eingehenden Untersuchungen [231,254] dieser Arbeitsgruppe zum Stoffwechsel von **197** und **195** sind in Abb. 107 dargestellt.

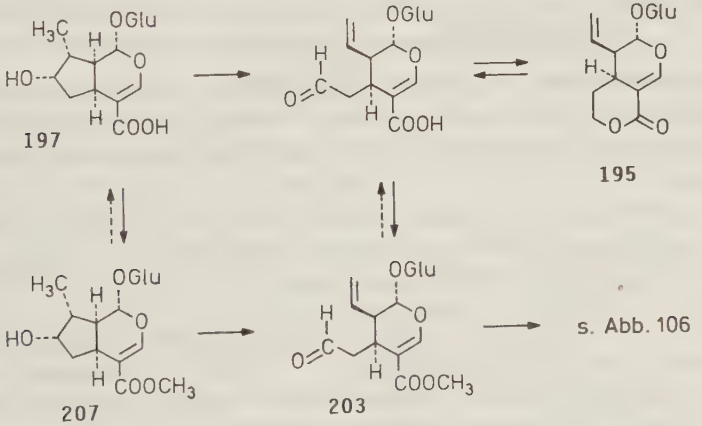


Abb. 107. Bedeutung von **195** und **197** für die Biosynthese von Secologanin (**203**) nach COSCIA et al. [231,254]

2.3.4.4. Chemotaxonomische Aspekte

Die Gattung Tabernaemontana wird gegenwärtig von LEEUWENBERG taxonomisch überarbeitet [151,255,256]. Nach Abschluß dieser Revision könnte möglicherweise eine Unterteilung dieser relativ artenreichen Gattung aufgrund phytochemischer Daten vorgenommen werden [237]. Gegenwärtig lassen sich die Ergebnise unserer phytochemischen Analyse lediglich mit den Befunden an den bisher untersuchten Tabernaemontana-Arten vergleichen.

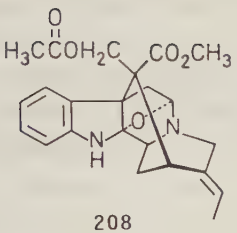
VAN BEEK et al. [151] teilten die bisher in Tabernaemontana-Arten aufgefundenen Indolalkaloide unter weitgehender Übernahme des Klassifizierungssystems von KISAKÜREK und HESSE [233] in 11 Hauptklassen ein. Die von uns aus T. psorocarpa isolierten Alkaloide repräsentieren acht dieser Klassen mit 11 verschiedenen Gerüsttypen (s. Tab. 27, S. 231 u. S. 232). Damit ist T. psorocarpa hinsichtlich der strukturellen Vielfalt der Indolalkaloide mit T. amygdalifolia [257], T. chippii [258] und T. coffeoides [151] vergleichbar.

Der Nachweis von Ibogamin-Basen bestätigt die botanische Einordnung von T. psorocarpa, da Vertreter dieses Alkaloid-Typs in den meisten Tabernaemontana-Arten aufgefunden wurden [151].

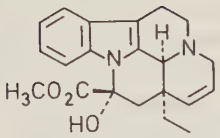
Tubotaiwin (**183**), Appariçin (**185**) und das nur in Spuren isolierte Voacamin (**194**) treten ebenfalls relativ häufig in dieser Gattung auf, während Pleiocarpamin (**187**) nur selten nachgewiesen wurde [151].

16-Epi-isositsirikin (**168**) wurde bisher als Inhaltsstoff von T. amygdalifolia [257], T. psychotrifolia [181], T. echinata [259] und T. pachysiphon [197] beschrieben.

Vor der Isolierung von Tabernulosin (**173**) und 12-Demethoxytabernulosin (**174**) aus T. glandulosa [63] waren Picrininbasen in Tabernaemontana-Arten nicht aufgefunden worden. Kürzlich wurden in T. chippii weitere Verbindungen aus dieser Gruppe nachgewiesen: Picralin (**208**) als Hauptalkaloid und zwei Nebenalkaloide vom Strictamin-Typ [258].



208



209

Die Isolierung von 1,2,14,15-Tetradehydroaspidospermidin (**146**), das bisher nicht als Naturstoff bekannt war, ist aus chemotaxonomischer Sicht nicht überraschend, da Tabersonin (**150**) bereits in verschiedenen Tabernaemontana-Arten angetroffen wurde [151,162].

Auffällig ist dagegen das Auftreten von 14,15-Dehydro-12-methoxyvincamin (**152**) und der 14,15-Dehydrovincanol-Derivate, denn bisher wurden nur in zwei weiteren Tabernaemontana-Arten Vincaminderivate aufgefunden: Aus T. rigida hat man ausschließlich Alkaloide dieses Typs isoliert [217], während in T. humblotii lediglich 14,15-Dehydro-16-epi-vincamin (**209**) neben Basen mit anderen Gerüsten (vorwiegend vom Ibogamin-Typ) aufgefunden wurde [260].

Vincanolderivate sind unseres Wissens bisher in Tabernaemontana-Arten noch nicht und in anderen Apocynaceen nur sehr selten nachgewiesen worden: 14,15-Dehydrovincanol (**154**) und 14,15-Dehydroepivincanol (**155**) sind als Inhaltsstoffe von Melodinus celastroides beschrieben [169,171,172]. Erst in jüngster Zeit wurden Vincanol (**156** = (+)-Eburnamin) und Epivincanol (**157**, = (-)-Isoeburnamin) aus Kopsia hainanensis (Apocynaceae) isoliert [261]. **156** war zuvor nicht als Pflanzeninhaltsstoff bekannt, während man **157** bereits in K. officinalis angetroffen hatte [262].

Die optischen Antipoden von **156** und **157**, (-)-Eburnamin bzw. (+)-Isoeburnamin [263], sind dagegen bereits häufiger in Apocynaceen verschiedener Gattungen (z.B. Pleiocarpa mutica, Rhazya stricta, Vinca minor und mehreren Hunteria-Arten) nachgewiesen worden [163,174,175].

Aus chemotaxonomischer Sicht ergeben sich somit aufgrund unserer Alkaloidanalyse keinerlei Einwände gegen die bisherige botanische Einordnung von T. psorocarpa. Andererseits ist das gleichzeitige Auftreten von Verbindungen mit Vincan-Gerüst neben einem Hauptalkaloid vom Aspidospermidin-Typ ein in dieser Gattung noch nicht beobachtetes Merkmal.

3. EXPERIMENTELLER TEIL

3.1. Geräte und Methoden

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden auf einem KOFLER-Heiztischmikroskop der Fa. REICHERT bestimmt und sind unkorrigiert.

Drehwerte

Die Drehwerte wurden auf einem automatischen Polarimeter vom Typ PERKIN-ELMER 241 gemessen (Schichtdicke 10 cm); Lösungsmittel war, soweit nicht anders angegeben, Chloroform p.a.

UV-Spektren

Die Aufnahme der Elektronenspektren erfolgte mit einem Gerät der Fa. ZEISS (Typ DMR 21, Monochromator M4Q III); Lösungsmittel war immer Ethanol UVASOL®.

CD-Spektren

Zur Messung des Circulardichroismus stand ein Gerät vom Typ Dichrograph Mark III der Fa. JOBIN YVON zur Verfügung. Falls nicht anders vermerkt, diente Ethanol UVASOL® als Lösungsmittel; Schichtdicke 1 cm.
Zu den Messungen mit Dimolybdäntetraacetat (Fa. FLUKA) in Dimethylsulfoxid [108] (Konzentration der Stammlösung: ca. 0.5 mg/ml) sind jeweils nur die Vorzeichen des CD-Maximums im Bereich um 300 nm angegeben, die für die Bestimmung der absoluten Konfiguration herangezogen wurden; die Angabe von $\Delta\varepsilon$-Werten ist nicht möglich, da die Konzentrationen des Komplexes aus 1,2-Diol und Dimolybdäntetraacetat unbekannt sind [107].

Infrarotspektren

Die IR-Spektren wurden auf einem Gerät der Fa. PERKIN ELMER (Typ 457) aufgenommen. Es wurde mit einer Ausgleichsküvette in

Chloroform p.a., Substanzfilm auf NaCl-Platten oder in KBr (Preßlinge) gemessen.

Kernresonanzspektren

Soweit nicht anders vermerkt, diente als Lösungsmittel Deuteriochloroform ($CDCl_3$). Innerer Standard war Tetramethylsilan (TMS); angegeben sind δ -Werte in ppm.

Die ^{1}H-NMR-Spektren wurden auf den nachstehenden FT-NMR-Spektrometern aufgenommen: JEOL FX 90 Q (bei 89.55 MHz), BRUKER WM 250 (bei 250.1 MHz), JEOL GX 400 (bei 399.6 MHz).

^{13}C-NMR-Spektren wurden mit folgenden Geräten gemessen: BRUKER-PHYSIK WP 80 (bei 20.1 MHZ), JEOL FX 90 Q (bei 22.5 MHz), JEOL JNM-PS 100 (bei 25.1 MHz), BRUKER-PHYSIK WM 250 (bei 62.8 MHz), JEOL GX 400 (bei 100.4 MHz).

Signalmultiplizitäten (s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett) wurden aus Off-Resonance-Spektren ermittelt. Soweit nur die quartären Resonanzen (Singuletts) gekennzeichnet sind, wurden diese anhand eines NORD-Spektrums (Breitband-Entkoppler mit geringer Energie; Entkopplerfrequenz gegenüber dem Breitbandspektrum um 2 kHz versetzt; vgl. S. 8) bestimmt.

Massenspektren

Die Massenspektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen: MAT 44S (Fa. VARIAN), MAT 312 (Fa. VARIAN), FINNIGAN 4000 und FINNIGAN 4500.

Soweit nicht anders angegeben, handelt es sich um Elektronenstoß-induzierte Massenspektren (EI-MS): Ionisationsenergie 70 eV, Einlaßsystem Schubstange.

Die hochaufgelösten MS-Daten wurden auf den Geräten MAT 312 und MAT 311 A (Fa. VARIAN) nach dem Peak-matching-Verfahren gemessen (Auflösung $M/\Delta M$ = 10000).

Die Aufnahme der DCI-MS-Spektren erfolgte mit dem Gerät MAT 44S; CI-MS-Messungen und Kapillar-GC-MS-Versuche wurden auf den Geräten FINNIGAN 4000 und FINNIGAN 4500 durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie (DC)

Kieselgel DC-Alufolien KG 60 F_{254} (Fa. MERCK);
Nanoplatten SIL-20/UV_{254} (Fa. MACHEREY-NAGEL);
Schichtdicke jeweils 0.2 mm.

Aluminiumoxid

Selbstgestrichene PLatten: 60 g Aluminiumoxid basisch DC (Fa. WOELM), 1 g Fluoreszenzindikator F_{254} und 50 g Wasser wurden durch Schütteln homogenisiert. Nach dem Ausstreichen wurden die Platten (Schichtdicke 0.25 mm) an der Luft getrocknet.

Fertigfolien POLYGRAM Alox N/UV_{254} (Fa. MACHEREY-NAGEL); Schichtdicke 0.2 mm.

Analytische DC: R_F-Werte wurden auf Nanoplatten SIL-20/UV_{254} (10 x 10 cm) in einer DC-Kammer (9 x 10 x 13 cm) mit Filterpapiereinlage bestimmt.

Standardlaufmittel:
Lm 1 = Petrolether/Essigester 98:2
Lm 2 = Petrolether/Essigester 7:3
Lm 3 = Petrolether/Essigester 3:7
Lm 4 = Cyclohexan/Diethylamin 9:1

Alle Lösungsmittelgemische sind in Volumenanteilen angegeben. Petrolether bedeutet immer Petrolether 60-70°C; Essigester = Essigsäureethylester (Ethylacetat).

Detektionsmittel

UV-Licht 366 nm, 254 nm (in Verbindung mit Fluoreszenzindikator);

Anisaldehyd (Reagenz-Nr. 15 nach STAHL [69]); falls nicht anders vermerkt, traten die angegebenen Färbungen nach 10min. Erhitzen auf 110°C auf);

Cer-IV-ammoniumsulfat [70] (Reagenz-Nr. 39 nach STAHL [69]);

Ammoniumthiocyanat/Eisen-II-sulfat [93] (Reagenz-Nr. 11 nach STAHL [69]).

Säulenchromatographie (SC)

Folgende Adsorbentien und Gele wurden eingesetzt:

Kieselgel 60 (230-400 mesh; Fa. MACHEREY-NAGEL)
Kieselgel 60 (kleiner 230 mesh; Fa. MACHEREY-NAGEL)
Aluminiumoxid (basisch oder neutral; Aktivität III; Fa. WOELM)
SEPHADEX® LH-20 (Fa. PHARMACIA)
FRACTOGEL® PVA-500 (Fa. MERCK)

Die Gelchromatographien an PVA-500 wurden mittels eines Durchfluß-photometers UVICORD III (Fa. LKB) verfolgt (Detektion bei 254 und 277 nm).
Alle verwendeten Lösungsmittel waren frisch destilliert. Bei Lösungsmittelgemischen sind stets Volumenanteile angegeben.

Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC)

Verwendet wurden folgende Geräte: GILSON-Hochdruckflüssigchromatograph mit Pumpe Modell 303, Holochrome-Detektor (Wellenlänge variabel) und Injektionssystem RHEODYNE; Trennsäule: LiChrosorb RP-18, 7u (Fa. MERCK, Länge: 25 cm, Durchmesser: 2 cm).
WATERS-Hochdruckflüssigchromatograph mit Pumpe M 6000 A, UV-Detektor (variabel, Fa. LKB) und Injektionssystem RHEODYNE; Trennsäulen: 25-cm-Stahlsäulen, Innendurchmesser: 4 bzw. 8 mm; Säulenfüllung: NUCLEOSIL® 10 NH_2 (Fa. MACHEREY-NAGEL).

Tropfengegenstromverteilung (DCCC)

Für die DCCC wurde ein Gerät vom Typ BÜCHI 670 mit 288 Trennsäulen (Innendurchmesser 3.0 mm; Länge je 40 cm) eingesetzt; Fluß: 18 ml/h; Detektion mit UVICORD III (Fa. LKB) bei 254 umd 277 nm.

Bei der Beschreibung von DC, SC, HPLC und DCCC-Trennungen werden die folgenden Abkürzungen für Lösungsmittel verwendet:

B = Benzol, t-Bme = t-Butylmethylether, C = Chloroform, Ch = Cyclohexan, E = Ethanol , Ee = Essigsäureethylester (Essigester), Ip = Isopropanol, M = Methanol, Mc = Methylenchlorid (1,2-Dichlormethan), Pe = Petrolether 60-70°C, W = Wasser.

Gaschromatographie (GC)

Für die GC-Untersuchungen stand ein Gerät vom Typ 5721 A der Fa. HEWLETT-PACKARD zur Verfügung. Detektor: FID 250°C; Trennsäule: 2 m-Glassäule mit 2 mm Innendurchmesser; Säulenfüllung: 4 % EGS auf Volaspher A 2, 80/100 mesh; Trägergas Stickstoff, 33 ml/min; Temperaturprogramm: 80-100°C mit 4°C/min.

Katalytische Hydrierungen (Standardmethode)

Die Hydrierungen wurden in einer Mikrohydrierungsapparatur der Fa. PATZ unter Normaldruck bei Raumtemperatur durchgeführt. Als Lösungsmittel dienten Ethanol oder Methanol. Nach Ende der Wasserstoffaufnahme wurde der Katalysator durch wiederholte Filtration durch eine G4-Fritte abgetrennt und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen.

Acetylierungen (Standardmethode)

Die zu acetylierende Substanz wurde mit 1 - 2 ml Pyridin p.a. und dem gleichen Volumen Acetanhydrid versetzt. Nach 12stünd. Stehen bei Raumtemperatur engte man unter wiederholtem Zusatz von Benzol und Methanol i. Vak zur Trockne ein.

3.2. *Hexalobus crispiflorus*

3.2.1. Pflanzenmaterial

Das untersuchte Pflanzenmaterial (Rinde von *H. crispiflorus*) wurde von Herrn A.A. ENTI (FORESTRY ENTERPRISES, Accra, Ghana) bei Kona (Ashanti Region) in Ghana gesammelt und an der Luft getrocknet:
Lieferung I: Sommer 1979 (Stammrinde);
Lieferung II: Juli 1980 (Stamm- und Wurzelrinde);
Lieferung III: Januar 1985 (Stammrinde).
Herbariumexemplare befinden sich unter Nr. 7903, Nr. 8016 und Nr. 8503 im Institut für Pharmazeutische Chemie, Erlangen.

3.2.2. Herstellung der Extrakte

a) 1.9 kg gemahlene Stammrinde (Lieferung I) wurden mit 15 l Petrolether im Soxhletextraktor extrahiert. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer blieben 10 g Rückstand (= Extrakt H.c.I.PE).

b) 950 g gemahlene Stamm- und Wurzelrinde (Lieferung II) wurde mit 20 l Petrolether bei Raumtemperatur perkoliert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer bei 290 HPa (Badtemp. 45°C) abdestilliert (Rückstand: 3.6 g = Extrakt H.c.II.PE).

Anschließende Perkolation mit 30 l Methanol ergab nach dem Einengen (260 HPa, Badtemp. 55°C) 61 g Methanolextrakt. Dieser wurde in einem Gemisch aus 500 ml Methanol und 500 ml Wasser aufgenommen und die Lösung mit 1,2-Dichlormethan (4 x 300 ml) ausgeschüttelt. Die CH_2Cl_2-Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt (Rückstand: 2.2 g = Extrakt H.c.II.MC).

c) 2.2 kg gemahlene Stammrinde (Lieferung III) wurden nach der unter b) beschriebenen Methode mit 20 l Petrolether extrahiert. Man erhielt 10.5 g Rückstand (= Extrakt H.c.III.PE).

3.2.3. Chromatographische Trennungen

Alle zur Isolierung der beschriebenen Inhaltsstoffe an den oben aufgeführten Extrakten vorgenommenen Trennungen sind in Tab. 28 wiedergegeben (vgl. auch Abb. 2, S. 22, und Abb. 3, S. 24). Die Fraktionen, in welchen Reinsubstanzen erhalten wurden, sind bei der Beschreibung der einzelnen Verbindungen angegeben. Die durch * gekennzeichneten Fraktionen wurden nicht weiter aufgetrennt; sie bestanden in der Regel aus komplexen Gemischen nichtalkaloidaler Inhaltsstoffe. Die durch ** gekennzeichneten Fraktionen enthielten Alkaloide vom Aporphin-Typ. (Unter "Säulenparameter" ist jeweils der Durchmesser (D) und die Länge (L) der verwendeten Säule angegeben).

Tab. 28. Auftrennung der Extrakte aus H. crispiflorus

eingesetzte Fraktion	Adsorbens	Elutionsmittel	Säulen-parameter	erhaltene Fraktion(en)
H.c.I.PE 3 x 2 g	Alox (b) je 100 g	Pe/Ee 7:3	D 2.5 cm L 20 cm	1 (900 mg) 2 (210 mg) 3 (160 mg)* 4 (330 mg) 5 (240 mg) 6 (120 mg) 7 (135 mg) 8 (540 mg)*
I.PE.1 2 x 450 mg	Kieselgel je 30 g	Pe/Ee 98:2	D 2.5 cm L 15 cm	1 (150 mg)* 2 (255 mg)* 3 (90 mg) 4 (16 mg)
I.PE.1.3 2 x 45 mg	PVA-500 je 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (50 mg)
I.PE.1.4 16 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (4.5 mg)
I.PE.2 240 mg	Trennung über die Löslichkeit in Methanol		schwerlösl. leichtlösl.	1 (40 mg)* 2 (200 mg)
I.PE.2.2 3 x 65 mg	Kieselgel je 8 g	Pe/Ee 85:15	D 1 cm L 22 cm	1 (80 mg) 2 (12 mg)* 3 (10 mg)
I.PE.2.2.1 3 x 26 mg	PVA-500 je 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (5 mg) 2 (45 mg)
I.PE.2.2.3 5 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (1.5 mg)
I.PE.4 330 mg	Trennung über die Löslichkeit in Methanol		schwerlösl. leichtlösl.	1 (70 mg)* 2 (260 mg)
I.PE.4.2 3 x 65 mg	Kieselgel je 8 g	Pe/Ee 8:2	D 1 cm L 20 cm	1 (75 mg) 2 (15 mg)
I.PE.4.2.1 3 x 21 mg	PVA-500 je 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (55 mg)

Tab. 28. Fortsetzung

eingesetzte Fraktion	Adsorbens	Elutionsmittel	Säulen-parameter	erhaltene Fraktion(en)
I.PE.4.2.2 15 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (10 mg)
I.PE.5 140 mg	Kieselgel 15 g	Pe/Ee 8:2	D 1 cm L 43 cm	1 (24 mg)* 2 (70 mg)
I.PE.5.2 47 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (39 mg)
I.PE.5.2.1 20 mg	LiChrosorb RP-18	M/W 9:1	präp. HPLC D 2 cm L 25 cm	1 (4 mg) 2 (4 mg) 3 (6 mg)
I.PE.6 120 mg	Trennung über die Löslichkeit in Methanol		schwerlösl. leichtlösl.	1 (40 mg)* 2 (80 mg)
I.PE.6.2 80 mg	Kieselgel 9 g	Pe/Ee 7:3	D 1 cm L 22 cm	1 (33 mg)* 2 (7 mg)
I.PE.6.2.2 7 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (4 mg)
I.PE.7. 45 mg	Kieselgel 5 g	Pe/Ee 7:3	D 1 cm L 16 cm	1 (20 mg) 2 (5 mg)*
I.PE.7.1 20 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (14 mg)
I.PE.7.1.1 9 mg	LiChrosorb RP-18	M/W 86:14	präp. HPLC D 2 cm L 25 cm	1 (2 mg) 2 (1 mg) 3 (2 mg)
H.c.II.PE 3.6 g	Alox (b) 160 g	Pe/Ee 7:3 Pe/Ee 4:6 Ee M	D 2.5 cm L 31 cm	1 (820 mg) 2 (193 mg) 3 (280 mg) 4 (88 mg) 5 (520 mg) 6 (290 mg) 7 (113 mg) 8 (195 mg)* 9 (295 mg)

Tab. 28. Fortsetzung

eingesetzte Fraktion	Adsorbens	Elutionsmittel	Säulen-parameter	erhaltene Fraktion(en)
II.PE.1 820 mg	Kieselgel 82 g	Pe/Ee 98:2	D 2.5 cm L 35 cm	1 (144 mg)* 2 (243 mg)* 3 (91 mg) 4 (15 mg)
II.PE.1.3 91 mg	PVA-500 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (82 mg)
II.PE.1.4 15 mg	PVA-500 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (8 mg)
II.PE.2 193 mg	Kieselgel 18 g	Pe/Ee 9:1 Ee	D 1 cm L 46 cm	1 (40 mg)* 2 (37 mg)* 3 (15 mg)* 4 (21 mg) 5 (51 mg)*
II.PE.2.4 21 mg	PVA-500 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (10 mg)* 2 (7 mg)
II.PE.3 280 mg	Kieselgel 30 g	Pe/Ee 7:3	D 2.5 cm L 15 cm	1 (20 mg)* 2 (33 mg)* 3 (131 mg) 4 (12 mg)
II.PE.3.3 2 x 65 mg	PVA-500 je 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (107 mg)
II.PE.3.4 12 mg	PVA-500 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (8 mg)
II.PE.4 88 mg	Kieselgel 12 g	Pe/Ee 7:3	D 1 cm L 35 cm	1 (16 mg)* 2 (14 mg)* 3 (11 mg)* 4 (12 mg)* 5 (4 mg)
II.PE.4.5 4 mg	PVA-500 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (2 mg)

Tab. 28. Fortsetzung

eingesetzte Fraktion	Adsorbens	Elutionsmittel	Säulen-parameter	erhaltene Fraktion(en)
II.PE.5 520 mg	Trennung über die Löslichkeit in Methanol		schwer lösl. leicht lösl.	1 (110 mg)* 2 (410 mg)
II.PE.5.2 420 mg	Kieselgel 50 g	Pe/Ee 7:3	D 2.5 cm L 24 cm	1 (27 mg)* 2 (188 mg) 3 (20 mg)* 4 (27 mg)* 5 (32 mg)
II.PE.5.2.2 188 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (153 mg) 2 (20 mg)*
II.PE.5.2.2.1 5 x 30 mg	LiChrosorb RP-18	M/W 9:1	präp. HPLC D 2 cm L 25 cm	1 (4 mg)* 2 (28 mg) 3 (27 mg) 4 (34 mg)
II.PE.5.2.5 II.PE.6.4.4 zus. 39 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (8 mg)* 2 (25 mg)
II.PE.6 290 mg	Kieselgel 30 g	Pe/Ee 7:3	D 2.5 cm L 16 cm	1 (20 mg)* 2 (45 mg)* 3 (41 mg)* 4 (136 mg)
II.PE.6.4 136 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (7 mg)* 2 (89 mg) 3 (13 mg)* 4 (7 mg)
II.PE.6.4.2 3 x 29 mg	LiChrosorb RP-18	M/W 86:14	präp. HPLC D 2 cm L 25 cm	1 (7 mg)* 2 (16 mg) 3 (18 mg) 4 (22 mg)
II.PE.7. 53 mg	Kieselgel 12 g	Pe/Ee 6:4	D 1 cm L 33 cm	1 (7 mg)* 2 (33 mg)* 3 (53 mg)

Tab. 28. Fortsetzung

eingesetzte Fraktion	Adsorbens	Elutionsmittel	Säulen-parameter	erhaltene Fraktion(en)
II.PE.7.3 53 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (8 mg)* 2 (38 mg)
II.PE.7.3.2 22 mg	Kieselgel 3 g	Pe/Ee 7:3	D 1 cm L 10 cm	1 (10 mg) 2 (6 mg)
II.PE.9 295 mg	Kieselgel 30 g	Pe/Ee 4:6	D 2.5 cm L 15 cm	1 (46 mg) 2 (42 mg) 3 (10 mg) 4 (8 mg) 5 (21 mg)*
II.PE.9.1 46 mg	PVA-500 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (10 mg)* 2 (29 mg)
II.PE.9.2 42 mg	PVA-500 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (13 mg)* 2 (10 mg) 3 (3 mg)*
II.PE.9.3 10 mg	PVA-500 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (1 mg) 2 (3 mg)
II.PE.9.4 8 mg	PVA-500 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (4 mg)
H.c.II.MC 2.2 g	Alox (b) 190 g	C/M 9:1	D 2.5 cm L 37 cm	1 (907 mg)** 2 (415 mg)** 3 (242 mg) 4 (108 mg) 5 (173 mg) 6 (90 mg) 7 (60 mg)*
II.MC.3 242 mg	Kieselgel 17 g	Pe/Ee 3:7	D 1 cm L 46 cm	1 (40 mg)* 2 (11 mg)* 3 (40 mg) 4 (5 mg)*

Tab. 28. Fortsetzung

eingesetzte Fraktion	Adsorbens	Elutionsmittel	Säulen-parameter	erhaltene Fraktion(en)
II.MC.3.3 40 mg	PVA-500 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (4 mg)* 2 (22 mg)
II.MC.4 108 mg	Kieselgel 14 g	Pe/Ee 3:7	D 1 cm L 38 cm	1 (23 mg)* 2 (12 mg) 3 (6 mg)* 4 (13 mg) 5 (7 mg)*
II.MC.4.4 13 mg	PVA-500 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (7 mg)
II.MC.5 173 mg	Kieselgel 18 g	Pe/Ee 3:7	D 1 cm L 47 cm	1 (22 mg) 2 (4 mg)* 3 (19 mg)* 4 (15 mg) 5 (9 mg)*
II.MC.5.1 II.MC.4.2 zus. 34 mg	PVA-500 15 g	E	D 1 cm L 35 cm	1 (30 mg)
II.MC.5.4 15 mg	PVA-500 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (6 mg)
II.MC.6 90 mg	Kieselgel 8 g	Pe/Ee 3:7	D 1 cm L 20 cm	1 (5 mg)* 2 (13 mg)* 3 (16 mg) 4 (14 mg)*
II.MC.6.3 16 mg	PVA-500 15 g	E	D 1 cm L 35 cm	1 (13 mg)
H.c.III.PE 2.2 g	Alox (n) 135 g	Pe/Ee 7:3 Pe/Ee 4:6 Ee M	D 2.5 cm L 25 cm	1 (307 mg)* 2 (800 mg) 3 (800 mg) 4 (65 mg) 5 (100 mg) 6 (50 mg)*

Tab. 28. Fortsetzung

eingesetzte Fraktion	Adsorbens	Elutionsmittel	Säulen-parameter	erhaltene Fraktion(en)
III.PE.2 800 mg	Kieselgel 70 g	Pe/Ee 9:1 Pe/Ee 8:2	D 2.5 cm L 31 cm	1 (45 mg)* 2 (220 mg) 3 (40 mg)* 4 (55 mg) 5 (90 mg)* 6 (125 mg) 7 (40 mg)* 8 (80 mg) 9 (50 mg)*
III.PE.2.2 220 mg	PVA-500 13 g	M	D 1 cm L 38 cm	1 (210 mg)
III.PE.2.4 55 mg	PVA-500 13	M	D 1 cm L 38 cm	1 (30 mg)
III.PE.2.6 125 mg	PVA-500 13 g	M	D 1 cm L 38 cm	1 (82 mg)
III.PE.2.8 80 mg	PVA-500 13 g	M	D 1 cm L 38 cm	1 (75 mg)
III.PE.3 800 mg	Kieselgel 60 g	Pe/Ee 8:2 Pe/Ee 7:3	D 2.5 cm L 25 cm	1 (180 mg)* 2 (315 mg) 3 (103 mg)* 4 (14 mg)
III.PE.3.2 3 x 105 mg	PVA-500 je 13 g	M	D 1 cm L 38 cm	1 (250 mg)
III.PE.3.4 14 mg	PVA-500 13 g	M	D 1 cm L 38 cm	1 (10 mg)
III.PE.4 65 mg	PVA-500 13 g	M	D 1 cm L 38 cm	1 (14 mg)* 2 (32 mg)
III.PE.5 100 mg	Kieselgel 16 g	Pe/Ee 7:3	D 1 cm L 45 cm	1 (6 mg)** 2 (15 mg) 3 (10 mg)* 4 (45 mg)

3.2.4. Beschreibung der isolierten Verbindungen

3.2.4.1. 3,6-Hexalobine

3,6-Hexalobin A (= 3,6-Bis(3-methyl-2-butenyl)indol, **26**)

Herkunft: H.c.I.PE.1.3.1 (50 mg), H.c.II.PE.1.3.1 (82 mg), H.c.III.PE.2.2.1 (210 mg).
Reinigung: Kristallisation aus Methanol.
DC: R_F = 0.11 (Lm 1); Ce-IV: grüngelb (nach 24 h: rot); Anisaldehyd: blauviolett (beim Erhitzen: rot).
Farblose Kristalle; Schmp.: 36-37 °C (Lit. [49]: Schmp. < 20 °C).
IR (KBr): 3400 cm^{-1} (NH).
UV: λ_{max} (lg ε) = 229 (4.7), 283 (3.9), 294 nm (3.8).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): s. Abb. 5, S. 26 und Tab. 4, S. 45.
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 22.5 MHz): s. Abb. 6, S. 28, Abb. 7, S. 32 und Tab. 5, S. 46.
MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 254 (14), 253 (100, M^+), 238 (51), 198 (34), 185 (34), 184 (62), 183 (11), 182 (37), 181 (11), 180 (14), 170 (83), 169 (41), 168 (46), 167 (29), 155 (14), 154 (32), 143 (12), 130 (15), 128 (10), 117 (10), 115 (12), 112 (26), 99 (13), 92 (26), 91 (21), 84 (12), 77 (11), 69 (83);
s. auch Abb. 4, S. 25.
MS-Hochauflösung (MAT 311 A):
$C_{18}H_{23}N$ Ber. 253.1830 Gef. 253.1833

3,6-Hexalobin B (= (S)-6-(3-Methyl-2-butenyl)-3-(3-methyl-2,3-epoxybutyl)indol, **34**)

Herkunft: H.c.I.PE.2.2.1.2 (45 mg), H.c.III.PE.2.6.1 (80 mg); (in H.c.II.PE.2.4.2 durch DC nachweisbar).
Reinigung: Kristallisation aus Petrolether.
DC: R_F = 0.38 (Lm 2); Ce-IV: blaßviolett (nach 24 h: violett); Anisaldehyd: blauviolett (spontan und beim Erhitzen: rot).

Farblose Nadeln; Schmp.: 72-73°C; $[\alpha]_D^{20}$= +9° (c = 1.52).
IR ($CHCl_3$): 3470 cm^{-1} (NH).
UV: λ_{max} (lg ε) = 227 (4.6), 283 (3.8), 293 nm (3.7).
CD (c = 0.02 mg/ml): λ (Δε) = 310 (0.0), 284 (+0.2), 246 (0.0), 230 nm (-0.6).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): Abb. 17, S. 44 und Tab. 4, S. 45.
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 25.1 MHz): s. Tab. 5, S. 46.
MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 270 (11), 269 (55, M^+), 254 (18), 226 (29), 199 (16), 198 (100), 196 (13), 182 (23). s. auch Abb. 16, S. 43.

3,6-Hexalobin C (= (2'S,2"S)-3,6-Bis(3-methyl-2,3-epoxybutyl)-butyl)indol, **33**)

Herkunft: H.c.II.PE.4.5.1 (2 mg), H.c.II.3.4.1 (8 mg, zusammen mit etwa 20 % **31**); H.c.III.PE.3.4.1 (10 mg).
Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: Pe/Ee, 8:2.
DC: R_F = 0.21 (Lm 2); Ce-IV: blaßrot (nach 24 h: violett); Anisaldehyd: blauviolett (spontan und beim Erhitzen: rot).
Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$= +16°± 1° (c = 0.42)
IR ($CHCl_3$): 3470 cm^{-1} (NH).
UV: λ_{max} (lg ε) = 226 (4.6), 283 (3.8), 293 nm (3.7).
CD (c = 0.02 mg/ml): λ (Δε) = 300 (0.0), 293 (±0.0), 283 (±0.0), 230 nm (-0.6).
^{1}H-NMR (250 MHz): δ = 8.00 (br s; 1H, NH), 7.59 (d, J= 8.3 Hz; 1H, 4-H), 7.26 (br s; 1H, 7-H), 7.04 (m, überlagert; 1H, 2-H), 7.02 (dd, J_1= 8.3 Hz, J_2= 1.2 Hz; 1H, 5-H), 3.11 - 2.85 (m; 6H), 1.45 (2 x s; 6H), 1.35 (2 x s; 6H); s. auch Tab. 4, S. 45.
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 22.5 MHz): s. Tab. 5, S. 46.
MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 286 (10), 285 (56, M^+), 270 (31), 242 (38), 215 (15), 214 (100), 184 (10), 172 (12), 170 (17), 156 (52), 154 (17), 144 (17), 143 (80), 142 (20), 130 (10), 128 (16), 115 (18).

3.2.4.2. 3,5-Hexalobine

3,5-Hexalobin A (= 3,5-Bis(3-methyl-2-butenyl)indol, **29**)

Herkunft: H.c.I.PE.1.4.1 (4.5 mg); H.c.II.PE.1.4.1 (8 mg);
H.c.III.PE.2.4.1 (30 mg).
Reinigung: Kristallisation aus Methanol.
DC: R_F = 0.09 (Lm 1); Ce-IV: gelb (nach 24 h: rot);
Anisaldehyd: blauviolett (beim Erhitzen: braungelb)
Farblose Kristalle; Schmp.: 77-78°C.
IR (KBr): 3390 cm^{-1} (NH).
UV: λ_{max} (lg ε) = 229 (4.7), 287 (3.9), 297 nm (3.8).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): s. Abb. 8, S. 31 und Tab. 7, S. 52.
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 22.5 MHz): s. Tab. 6, S. 48.
MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 254 (13), 253 (100, M^+), 238 (49), 198 (28), 185 (27), 184 (50), 182 (33), 180 (11), 170 (81), 169 (33), 168 (44), 167 (26), 155 (11), 154 (28), 130 (14), 117 (10), 112 (21), 92 (21), 91 (13), 69 (70).

3,5-Hexalobin B (= (R)-5-(3-Methyl-2-butenyl)-3-(3-methyl-2,3-epoxy-butyl)indol, **35**)

Herkunft: H.c.I.PE.2.2.3.1 (1.5 mg); H.c.III.PE.2.8.1 (75 mg).
Reinigung: SC an SiO_2; Elutionsmittel: Pe/Ee, 9:1.
DC: R_F = 0.36 (Lm 2); Ce-IV: blaßbraun (nach 24 h: altrosa);
Anisaldehyd: blauviolett (spontan und beim Erhitzen: rot).
Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ = -5° (c = 1.2).
IR ($CHCl_3$): 3480 cm^{-1} (NH).
UV: λ_{max} (lg ε) = 226 (4.6), 286 (3.9), 297 nm (3.8).
CD (c = 0.02 mg/ml): λ (Δε) = 305 (0.0), 286 (-0.2), 247 (0.0), 230 nm (+0.6).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): δ = 7.95 (br s; 1H, NH), 7.40 (br s; 1H, 4-H), 7.27 (dd, J_1= 8.3 Hz, J_2= 0.7 Hz; 1H, 7-H), 7.03 (m, überlagert; 1H, 6-H), 7.01 (m, überlagert; 1H, 2-H), 5.40 (tqq, J_1= 7.3 Hz, J_2= J_3= 1.4 Hz; 1H, 2"-H),

3.45 (br d, J= 7.3 Hz; 2H, 1"-H_2), 3.18 - 2.80 (m; 3H) 1.76 (br s; 6H, 4"-H_3 u. 5"-H_3), 1.43 und 1.34 (2 x s; je 3H, 4'-H_3 u. 5'-H_3);
s. auch Tab. 7, S. 52.

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 22.5 MHz): s. Tab. 6, S. 48.

MS (Finnigan 4500): m/z (rel. Int.) = 270 (15), 269 (100, M^+), 254 (22), 226 (34), 199 (7), 198 (68), 196 (9), 182 (21).

3,5-Hexalobin C (= (2'R,2"S)-3,5-Bis(3-methyl-2,3-epoxybutyl)-indol, **31**)

Herkunft: H.c.I.PE.4.2.1.1 (55 mg); H.c.II.3.3.1 (107 mg); H.c.III.PE.3.2.1 (250 mg).

Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: Pe/Ee, 75:25.

DC: R_F = 0.21 (Lm 2); Ce-IV: blaßrot (nach 24 h: altrosa); Anisaldehyd: blauviolett (spontan und beim Erhitzen: rot).

Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ = +6° (c = 2.54); -5° (c = 2.5 in MeOH).

IR ($CHCl_3$): 3470 cm^{-1} (NH).

UV: λ_{max} (lg ε) = 226 (4.6), 285 (3.9), 296 nm (3.8).

CD (c = 0.02 mg/ml): λ(Δε) = 305 (0.0), 290 (-0.4), 244 (0.0), 230 nm (+0.9).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): s. Abb. 11, S. 37 und Tab. 7, S. 52.

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 22.5 MHz): Abb. 13, S. 39 u. Abb. 14, S. 40 und Tab. 6, S. 48;
Zuordnungen anhand eines ^1J-^{13}C,^{1}H-Korrelationsspektrums: Abb. 15, S. 41; aufgenommen auf JEOL GX 400.

MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 286 (11), 285 (59, M^+), 270 (35), 242 (42), 215 (17), 214 (100), 184 (10), 172 (9), 170 (13), 156 (30), 154 (11), 144 (12), 143 (51), 142 (15), 130 (5), 128 (7), 115 (7);
s. auch Abb. 10, S. 36.

MS-Hochauflösung (MAT 311 A):

$C_{18}H_{23}NO_2$	Ber. 285.1729	Gef. 285.1731
$C_{15}H_{16}NO_2$	Ber. 242.1181	Gef. 242.1180
$C_{14}H_{16}NO$	Ber. 214.1232	Gef. 214.1234

3,5-Hexalobin D (= 3-(3-Methyl-2,3-epoxybutyl)-5-(3-methyl-1-oxo-2-butenyl)indol, **36**)

Herkunft: H.c.I.PE.6.2.2.1 (4 mg); H.c.II.PE.5.1.5.2 (25 mg); H.c.III.PE.4.2 (32 mg).
Reinigung: Kristallisation aus Petrolether/Essigester;
DC: R_F = 0.16 (Lm 2); Ce-IV: braungelb;
Anisaldehyd: violett (beim Erhitzen: orange).
Farblose Nadeln; Schmp.: 130-132°C; $[\alpha]_D^{20}$ = +6° (c = 1.1).
IR (KBr): 3465 (NH), 1650, 1605 cm^{-1} (C=C-C=O).
UV: λ_{max} (lg ε) = 216 (4.4), 267 (4.6), 310 nm (4.2);
λ_{min} (lg ε) = 234 (4.1), 288 nm (4.0).
CD (c = 0.02 mg/ml): λ (Δε) = 320 (0.0), 267 (+0.4), 230 (0.0), 220 nm (-0.5).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 8.37 (br s; 1H, NH), 8.29 (s; 1H, 4-H), 7.86 (dd, J_1= 8.6 Hz, J_2= 1.5 Hz; 1H, 6-H), 7.37 (d, J= 8.6 Hz; 1H, 7-H), 7.13 (d, J= 2.2 Hz; 1H, 2-H), 6.85 (m, J= 1.5 Hz; 1H, C-C<u>H</u>=C(CH_3)$_2$), 3.12 - 2.95 (m; 3H), 2.20 (d, J= 1.5 Hz; 3H, 5"-H_3), 2.04 (d, J= 1.5 Hz; 3H, 4"-H_3), 1.45 u. 1.36 (2 x s; je 3H, 4'-H_3, 5'-H_3);
s. auch Abb. 19, S. 51.
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 22.5 MHz): δ = 192.2 (C-1"), 153.8 (C-3"), 138.8 (C-7a), 131.5 (C-5), 127.2 (C-3a), 123.2, 122.7, 122.1 und 120.7 (C-2", C-4, C-6, C-2), 114.1 (C-3), 111.0 (C-7), 64.0 (C-2'), 58.8 (C-3'), 27.7 (C-4"), 25.1 (C-1'), 24.8 (C-4'), 21.0 (C-5"), 18.9 (C-5').
MS (Varian MAT 44S): m/z (rel. Int.) = 283 (46, M^+), 268 (21), 240 (28), 213 (20), 212 (100), 211 (58), 210 (82), 198 (24), 197 (21), 196 (52), 194 (17), 182 (15), 180 (11), 170 (10), 168 (15), 167 (12), 130 (15), 129 (28), 128 (12), 115 (13), 83 (20);
s. auch Abb. 18, S. 50.

(E)-3,5-Hexalobin E (= (R,E)-5-(3-Hydroxy-3-methyl-1-butenyl)-3-(3-methyl-2,3-epoxybutyl)indol, **41**)

Herkunft: H.c.II.PE.7.3.2.2 (5 mg); H.c.III.PE.5.4 (45 mg).
Reinigung: SC. an SiO_2, Elutionsmittel: Pe/Ee, 7:3.
DC: R_F = 0.08 (Lm 2); Ce-IV: orangegelb;
Anisaldehyd: blau (beim Erhitzen: rotviolett).
Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ = -4° (c = 0.32); -3.3° (c = 1.3).
IR ($CHCl_3$): 3585 (OH), 3470 (NH), 970 cm^{-1} (CH=CH).
UV: λ_{max} (lg ε) = 251 (4.7), 278 (Sch, 4.2), 306 nm (Sch, 4.1).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8.00 (br s; 1H, NH), 7.60 (br s; 1H, 4-H), 7.33 (dd, J_1= 8.3 Hz, J_2= 1.5 Hz; 1H, 6-H), 7.24 (d, J= 8.3 Hz; 1H, 7-H), 6.96 (d, J= 2.3 Hz; 1H, 2-H), 6.71 u. 6.31 (AB-System, J= 16 Hz; 2H, 1"-H, 2"-H), 3.08 (t, J= 6 Hz; 1H, 2'-H), 3.02 u. 2.94 (2 x dd, J_1= 15 Hz, J_2= 6 Hz, 1'-H_2), 1.45 (s; 6H, 4"-H_3, 5"-H_3), 1.43 u. 1.34 (2 x s; je 3H, 4'-H_3, 5'-H_3);
($CDCl_3$, 90 MHz): s. Abb. 21, S. 54.
^{13}C-NMR (22.5 MHz): s. Tab. 8, S. 55; Zuordnungen anhand des ^1J-^{13}C,^1H-Korrelationsspektrums: Abb. 22, S. 57; aufgenommen auf JEOL GX 400.
MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 285 (5, M^+), 268 (8), 267 (43), 252 (19), 234 (6), 224 (8), 214 (5), 208 (9), 198 (21), 197 (8), 196 (54), 195 (56), 194 (95), 193 (11), 192 (6), 182 (26), 181 (43), 180 (100), 179 (6), 170 (8), 168 (11), 167 (20), 152 (12);
s. auch Abb. 20, S. 53.
MS-Hochauflösung (MAT 311 A):

$C_{18}H_{23}NO_2$	Ber. 285.1729	Gef. 285.1728
$C_{14}H_{12}N$	Ber. 194.0970	Gef. 194.0970
$C_{13}H_{10}N$	Ber. 180.0813	Gef. 180.0813

3.2.4.3. 2,3-Hexalobine

(E)-2,3-Hexalobin E (= (E)-2-(3-Hydroxy-3-methyl-1-butenyl)-3-(3-methyl-2,3-epoxybutyl)indol, **44**)

Herkunft: H.c.II.PE.7.3.2.1 (10 mg); H.c.III.PE.5.2 (15 mg).
Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: Pe/Ee, 7:3.
DC: R_F = 0.08 (Lm 2); Ce-IV: grüngelb;
Anisaldehyd: blaugrün.
Farboses Öl.
$[\alpha]_D^{20} = \pm 0°$ (c = 1.09 in $CHCl_3$); +12° ± 1° (c = 1.0 in MeOH).
IR ($CHCl_3$): 3585 (OH), 3470 (NH), 955 cm^{-1} (CH=CH).
UV: λ_{max} (lg ε) = 231 (4.3), 241 (Sch), 306 (4.4), 315 nm (4.4);
λ_{min} (lg ε) = 269 nm (3.7).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 8.06 (br s; 1H, NH), 7.60 (d, J= 7.5 Hz; 1H, 4-H), 7.31 (d, J= 7.5 Hz; 1H, 7-H), 7.19 u. 7.10 (2 x m, 5-H, 6-H), 6.78 u. 6.14 (AB-System, J= 16 Hz; 2H, 1"-H, 2"-H), 3.05 (m, 2H, 1'-H_2), 2.97 (dd, J_1= 6.5 Hz, J_2= 4.5 Hz, 2'-H), 1.49 (s; 3H), 1.46 (s; 6H), 1.35 (s; 3H);
s. auch Abb. 23, S. 58.
^{13}C-NMR (22.5 MHz): δ = 136.4 (C-7a), 136.0 (C-2"), 132.3 und 129.0 (C-2, C-3a), 122.9, 119.7 und 115.7 (C-5, C-4, C-1"), 111.8 (C-3), 110.5 (C-7), 71.0 (C-3"), 64.5 (C-2'), 59.0 (C-3'), 30.1 und 30.0 (C-4", C-5"), 24.7 u. 24.2 (C-1', C-4'), 19.1 (C-5').
MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 285 (3, M^+), 268 (4), 267 (20), 252 (3), 208 (3), 196 (16), 195 (4), 194 (13), 193 (13), 184 (3), 183 (15), 182 (100), 181 (22), 180 (19), 170 (4), 168 (13), 167 (21), 156 (5), 154 (5), 130 (3), 128 (3), 117 (3).

(Z)-2,3-Hexalobin E (= (Z)-2-(3-Hydroxy-3-methyl-1-butenyl)-3-(3-methyl-2,3-epoxybutyl)indol, **50**)

Herkunft: H.c.I.PE.2.2.1.1 (5 mg).
Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: Pe/Ee, 8:2.
DC: R_F = 0.39 (Lm 2); Ce-IV: gelbbraun;
Anisaldehyd: blaugrün.
Farbloses Öl.
UV: λ_{max} (lg ε) = 229 (4.3), 241 (Sch), 308 (4.4), 318 nm (4.4);
λ_{min} (lg ε) = 269 nm (3.6).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 10.93 (br s; 1H, NH), 7.60 (d, J= 8 Hz; 1H, 4-H), 7.36 (d, J= 8 Hz; 1H, 7-H), 7.19 u. 7.08 (2 x m, 5-H, 6-H), 6.50 u. 5.66 (AB-System, J= 13 Hz; 2H, 1"-H, 2"-H), 3.06 (m, 2H, 1'-H_2), 2.96 (dd, J_1= 6.5 Hz, J_2= 5 Hz, 2'-H), 1.53 (s; 6H), 1.48 (s; 3H), 1.27 (s; 3H);
s. auch Abb. 24, S. 62.
MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 285 (4, M^+), 267 (3), 214 (4), 198 (8), 197 (7), 195 (11), 194 (16), 184 (6), 183 (15), 182 (100), 181 (36), 180 (35), 170 (13), 169 (5), 168 (25), 167 (33), 166 (5), 156 (28), 155 (8), 154 (11), 143 (5), 130 (7), 129 (6), 128 (6), 117 (5), 115 (4).

3.2.4.4. Diole und Fettsäureester

3-(2,3-Dihydroxy-3-methylbutyl)-6-(3-methyl-2-butenyl)indol (**51**)

Herkunft: H.c.II.PE.9.1.2 (29 mg), H.c.II.MC.5.1.1 (30 mg).
Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: Pe/Ee, 5:5.
DC: R_F = 0.29 (Lm 3); Ce-IV: braun (nach 24 h: violett);
Anisaldehyd: blauviolett (spontan: blau).
Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ = -35° ± 1° (c = 0.75).
IR ($CHCl_3$): 3560 (OH), 3470 cm^{-1} (NH).
UV: λ_{max} (lg ε) = 228 (4.7), 283 (3.9), 293 nm (3.9).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 8.00 (br s; 1H, NH), 7.51 (d,

J= 8.1 Hz; 1H, 4-H), 7.18 (br s; 1H, 7-H), 7.04 (br d, J= 2 Hz, 2-H), 6.99 (dd, J_1= 8.1 Hz, J_2= 1.2 Hz; 1H, 5-H), 5.40 (tm, J_1= 7.5 Hz; 1H, 2-H"), 3.73 (dt, J_1= 10.8 Hz, J_2= J_3= 2.5 Hz; 1H, 2-H'), 3.46 (br d, J= 7.5 Hz; 2H, 1"-H_2), 3.06 (dd, J_1= 14.5 Hz, J_2= 2.5 Hz; 1H, 1'-H_a), 2.73 (dd, J_1= 14.5 Hz, J_2= 10.8 Hz; 1H, 1'-H_b), 2.37 (br s, mit D_2O austauschbar; 1H, 3'-OH), 2.07 (d, J= 2.5 Hz, austauschbar mit D_2O; 1H, 2'-OH), 1.76 (br s; 6H, 4"-H_3, 5"-H_3), 1.34 und 1.31 (2 x s; je 3H, 4'-H_3, 5'-H_3); s. auch Abb. 25, S. 65 und Tab.10, S. 64.

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 22.5 MHz): s. Tab. 11, S. 68.

MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 287 (13, M^+), 199 (15), 198 (100), 182 (8), 130 (14), 69 (13); s. auch Abb. 26a, S. 66.

(2'R,2"S)-3-(2,3-Dihydroxy-3-methylbutyl)-5-(3-methyl-2,3-epoxybutyl)indol (**52**)

Herkunft: H.c.II.PE.9.3.1 (1 mg), H.c.II.PE.9.4.1 (4 mg), H.c.II.MC.5.4.1 (6 mg).

Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: Pe/Ee, 45:55.

DC: R_F = 0.18 (Lm 3); Ce-IV: grünbraun (nach 24 h: rotviolett); Anisaldehyd: blau (spontan: rot, beim Erhitzen: rotviolett).

Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$= +56° ± 4° (c = 0.17).

IR ($CHCl_3$): 3560 (OH), 3470 cm^{-1} (NH).

UV: λ_{max} (lg ε) = 227 (4.6), 286 (3.9), 295 nm (Schulter).

CD (in DMSO/$Mo_2(OAc)_4$): negatives CD-Maximum bei 314 nm.

^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 8.14 (br s; 1H, NH), 7.44 (br s; 1H, 4-H), 7.32 (d, J= 8.3 Hz; 1H, 7-H), 7.09 (dd, J_1= 8.3 Hz, J_2= 1.5 Hz; 1H, 6-H), 7.07 (d, J= 2.4 Hz; 1H, 2-H), 3.72 (dt, nach Zugabe von D_2O oder Entkopplung bei 2.11 ppm: dd, J_1= 10.5 Hz, J_2= 2.8 Hz; 1H, 2-H'), 3.19 - 2.89 (m; 4H), 2.71 (dd, J_1= 14.5 Hz, J_2= 10.5 Hz; 1H), 2.33 (br s, mit D_2O austauschbar; 1H, OH), 2.11 (d, J= 2.4 Hz , mit D_2O austauschbar; 1H, OH), 1.44 (s; 3H), 1.34 (s; 6H), 1.32

(s; 3H);
s. auch Tab. 10, S. 64.
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 22.5 MHz): s. Tab. 11, S. 68.
MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 303 (10, M^+), 232 (17), 215 (16), 214 (92), 172 (31), 156 (19), 144 (36), 143 (100), 142 (19), 130 (24), 115 (11), 59 (24);
s. auch Abb. 26b, S. 66.

3-(2,3-Dihydroxy-3-methylbutyl)-5-(3-methyl-1-oxo-2-butenyl)-indol (53)

Herkunft: H.c.II.MC.6.3.1 (13 mg).
Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: Pe/t-Bme, 2:8.
DC: R_F = 0.13 (Lm 3); Ce-IV: gelborange;
Anisaldehyd: violett (beim Erhitzen: rotbraun).
Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ = +62° ± 5° (c = 0.32).
IR ($CHCl_3$): 3560 (OH), 3465 (NH), 1600 cm^{-1} (C=C-C=O).
UV: λ_{max} (lg ε) = 217 (4.3), 269 (4.5), 313 nm (4.2).
^{1}H-NMR (250 MHz): δ = 8.29 (br s; 1H, NH), 8.26 (br s; 1H, 4-H), 7.85 (dd, J_1= 8.7 Hz, J_2= 1.6 Hz; 1H, 6-H), 7.37 (d, J= 8.7 Hz; 1H, 7-H), 7.17 (d, J= 2.2 Hz; 1H, 2-H), 6.84 (m; 1H, 2"-H), 3.79 (dt, J_1= 11 Hz, J_2=J_3= 2.5 Hz; 1H, 2'-H), 3.11 (dd, J_1= 15 Hz, J_2= 2.4 Hz; 1H, 1'-H_a), 2.80 (dd, J_1= 15 Hz, J_2= 11 Hz; 1H, 1'-H_b), 2.27 (br s, 1H, OH), 2.21 (d, J= 1.3 Hz; 3H, 5"-H_3), 2.11 (d, J= 2.5 Hz, 1H; 2'-OH), 2.04 (d, J= 1.3 Hz; 3H, 4"-H_3), 1.36 u. 1.32 (2 x s; je 3H, 4'-H_3, 5'-H_3).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 22.5 MHz): s. Tab. 11, S. 68.
MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 301 (26, M^+), 214 (12), 213 (35), 212 (100), 210 (10), 200 (17), 198 (21), 196 (12), 130 (32), 129 (22), 83 (63), 59 (23), 55 (21);
s. auch Abb. 26c, S. 66.

3-Methyl-2-[6-(3-methyl-2-butenyl)indol-3-yl]-1,3-butandiol (**55**)

Herkunft: H.c.II.PE.9.2.2 (10 mg), H.c.II.PE. 9.3.2 (3 mg), H.c.II.MC.3.3.2 (22 mg), H.c.II.MC.4.4.1 (7 mg).
Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: Pe/t-Bme, 1:9.
DC: R_F = 0.22 (Lm 3); Ce-IV: braun (nach 24 h: blau);
Anisaldehyd: violett (spontan: gelbgrün, bei Erhitzen: rot).
Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ = -16° ± 1° (c = 0.83).
IR ($CHCl_3$): 3560 (OH), 3470 cm^{-1} (NH).
UV: λ_{max} (lg ε) = 227 (4.7), 283 (3.9), 293 nm (3.9).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 8.07 (br s; 1H, NH), 7.54 (d, J= 8.3 Hz; 1H, 4-H), 7.19 (br s; 1H, 7-H), 7.16 (d, J= 2 Hz, 2-H), 6.99 (dd, J_1= 8.3 Hz, J_2= 1.2 Hz; 1H, 5-H), 5.40 (tm, J_1= 7.5 Hz; 1H, 2-H"), 4.12 (m; 2H, 2'-H_2), 3.46 (br d, J= 7.5 Hz; 2H, 1"-H_2), 3.29 (t, J= 6.3 Hz; 1H, 1'-H), 2.5 (breit, mit D_2O austauschbar; etwa 2H), 1.76 (br s; 6H, 4"-H_3, 5"-H_3), 1.32 und 1.28 (2 x s; je 3H, 4'-H_3, 5'-H_3);
s. auch Abb. 29, S. 70.
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 25.1 MHz): s. Tab. 12, S. 73.
MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 287 (14, M^+), 212 (19), 211 (100), 198 (37), 196 (37), 168 (9), 160 (12), 130 (9), 69 (41);
s. auch Abb. 28, S. 69.
MS-Hochauflösung (MAT 311 A):
$C_{18}H_{25}NO_2$ Ber. 287.1885 Gef. 287.1886

Hexadecansäure-3-hydroxy-3-methyl-2-[6-(3-methyl-2-butenyl)-indol-3-yl]butylester (**58**)

Herkunft: H.c.I.PE.5.2.1.2 (4 mg), H.c.II.PE.5.1.2.3 (27 mg).
Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: Pe/Ee, 8:2.
DC: R_F = 0.25 (Lm 2); Ce-IV: graubraun (nach 24 h: altrosa);
Anisaldehyd: blauviolett (beim Erhitzen: rot).
HPLC: t_R (RP-18, 7 µ, M/W 9:1, 10 ml/min, 1250 psi) = 124 min.

Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20} = -18° \pm 2°$ (c = 1.30).
IR ($CHCl_3$): 3560 (OH), 3470 (NH), 1720 cm^{-1} (C=O).
UV: λ_{max} (lg ε) = 227 (4.7), 283 (3.9), 293 nm (3.9).
^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 8.04 (br s; 1H, NH), 7.54 (d, J= 8.3 Hz; 1H, 4-H), 7.16 (br s; 1H, 7-H), 7.05 - 6.93 (m; 2H, 2-H u. 5-H), 5.39 (m; 1H, 2"-H), 4.55 (d, J= 7 Hz; 2H, 2'-H_2), 3.40 (m; 3H), 2.17 (t, J= 7 Hz; 2H, CO-C$\underline{H}_2$-CH_2), 1.87 (s; ca. 1H, OH), 1.75 (br s; 6H, 4"-H, 5"-H), 1.5 - 1.0 (m; ca. 32H), 0.88 (t, J= 6.5 Hz; 3H, CH_2-C$\underline{H}_3$).
^{13}C-NMR (22.5 MHz): Daten des Hexalobin-Teils: Tab. 12, S. 73. Resonanzen des Fettsäure-Teils: δ = 173.8 (C-1), 34.4 (C-2), 31.9 (C-14), 29.7, 29.4, 29.3, 29.2 u. 29.0 (C-4 bis C-13), 24.9 (C-3), 22.7 (C-15), 14.0 (C-16).
CI-MS (Finnigan 4000, Reaktandgas NH_3): m/z (rel. Int.) = 543 (2, $(M+NH_4)^+$), 510 (3), 509 (5), 508 (12), 271 (6), 270 (27), 269 (6), 252 (6), 228 (6), 213 (14), 212 (23), 211 (100), 198 (19), 196 (11), 156 (6), 143 (6).

Ethanolyse von **58**

4 mg **58** wurden in 1 ml EtOH mit 0.1 ml frisch hergestellter Natrium-ethanolatlösung versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde i. Vak. zur Trockne eingeengt. Der in Benzol lösliche Anteil des Rückstands wurde durch GC (Temperaturprogramm 80 - 200°C mit 4 °C/min; Injektor- u. Detektortemp. 250 °C, Trägergas Helium 50 ml/min) analysiert; dabei konnte nur eine Substanz nachgewiesen werden, die mit Palmitinsäureethylester identisch war (Mischinjektion).

GC: T_D = 154 °C.
GC-MS: m/z (rel. Int.) = 284 (26, M^+), 255 (3), 241 (14), 239 (14), 199 (6), 157 (19), 143 (7), 115 (6), 101 (58), 97 (7), 89 (16), 88 (100), 83 (9), 73 (13), 71 (7), 70 (11), 69 (12), 61 (8), 60 (8), 57 (16), 56 (5), 55 (21), 43 (31).

9,12(Z,Z)-Octadecadiensäure-3-hydroxy-3-methyl-2-[6-(3-methyl-2-butenyl)indol-3-yl]butylester (**59**)

Herkunft: H.c.I.PE.5.2.1.1 (4 mg), H.c.II.PE.5.1.2.2 (28 mg).
Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: Pe/Ee, 8:2.
DC: R_F = 0.25 (Lm 2); Ce-IV: graubraun (nach 24 h: altrosa);
Anisaldehyd: blauviolett (beim Erhitzen: rot).
HPLC: t_R (RP-18, 7 µ, M/W 9:1, 10 ml/min, 1250 psi) = 92 min.
Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ = -20° ± 1° (c = 1.66).
IR ($CHCl_3$): 3560 (OH), 3470 (NH), 1720 cm^{-1} (C=O).
UV: λ_{max} (lg ε) = 227 (4.7), 283 (3.9), 293 nm (3.9).
^{1}H-NMR (250 MHz): δ = 8.04 (br s; 1H, NH), 7.54 (d, J= 8.3 Hz; 1H, 4-H), 7.16 (br s; 1H, 7-H), 7.03 (d, J= 2.2 Hz; 1H, 2-H), 6.97 (dd, J_1= 8.3 Hz, J_2= 1.2 Hz; 1H, 5-H), 5.45 - 5.26 (m; 5H, 2"-H, CH_2-C<u>H</u>=C<u>H</u>-CH_2), 4.55 (AA'X-System, J_1= 11 Hz, J_2= 7.5 Hz, J_3= 6.5 Hz, 2H, 2'-H_2), 3.45 (d, J= 7.5 Hz; 2H, 1"-H_2), 3.40 (t, J= 7 Hz; 1H, 1'-H), 2.76 (br t, J= 6 Hz; 2H, =CH-C<u>H</u>$_2$-CH=), 2.16 (t, J= 7.5 Hz; 2H, CO-C<u>H</u>$_2$-CH_2), 2.03 (br m; 4H, CH_2-C<u>H</u>$_2$-CH=), 1.89 (s; 1H, OH), 1.75 (br s, 6H; 4"-H_3, 5"-H_3), 1.53 - 1.11 (m; ca. 22H), 0.88 (t, J= 6.8 Hz; 3H, CH_2-C<u>H</u>$_3$).
^{13}C-NMR (22.5 MHz): Hexalobin-Teil: δ = 136.5 (C-7a), 136.1 (C-6), 132.0 (C-3"), 126.5 (C-3a), 123.9 (C-2"), 121.8 u. 120.8 (C-2, C-5), 119.4 (C-4), 113.6 (C-3), 110.3 (C-7), 72.6 (C-3'), 65.1 (C-2'), 46.6 (C-1'), 34.5 (C-1"), 28.3 und 28.1 (C-4', C-5'), 25.7 (C-4"), 17.8 (C-5").
Daten des Fettsäure-Teils: Tab. 14, S. 79.
EI-MS (MAT 44S): m/z (rel. Int.) = 228 (5), 212 (18), 211 (100), 198 (5), 196 (9), 69 (6), 41 (6).
DCI-MS (MAT 44S, Reaktandgas NH_3): m/z (rel. Int.) = 568 (1), 567 (2, $(M+NH_4)^+$), 298 (5), 288 (5), 287 (21), 271 (23), 270 (100), 269 (6), 212 (5), 198 (6).

Methanolyse von **59**

3 mg **59** wurden in 1 ml MeOH mit 0.1 ml frisch hergestellter Natriummethylatlösung versetzt. Anschließend wurde der Ansatz bei Raumtemperatur gerührt (2 h), bis das Ausgangsprodukt nicht mehr nachzuweisen war (DC: SiO_2, Lm 2). Nach dem Einengen i. Vak. wurde der in Benzol lösliche Anteil des Rückstands mittels Kapillar-GC-MS (100°C, Temperaturprogramm 8°C/min) untersucht. Dabei konnte nur eine GC-flüchtige Komponente nachgewiesen werden.

T_D= 232°C; m/z (rel. Int.) = 294 (2, M^+), 150 (2), 149 (4), 123 (4), 110 (11), 109 (20), 96 (34), 95 (54), 83 (18), 82 (44), 81 (84), 80 (10), 79 (27), 69 (31), 68 (37), 67 (100), 55 (70), 54 (32), 43 (27), 41 (61).

T_D und GC-MS identisch mit Linolsäuremethylester (Fa. ROTH).

9(Z)-Octadecensäure-3-hydroxy-3-methyl-2-[6-(3-methyl-2-butenyl)-indol-3-yl]butylester (**60**)

Herkunft: H.c.I.PE.5.2.1.3 (6 mg), H.c.II.PE.5.1.2.4 (34 mg).
Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: Pe/Ee, 8:2.
DC: R_F = 0.25 (Lm 2); Ce-IV: graubraun (nach 24 h: altrosa); Anisaldehyd: blauviolett (beim Erhitzen: rot).
HPLC: t_R (RP-18, 7 µ, M/W 9:1, 10 ml/min, 1250 psi) = 133 min.
Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$= -20° ± 1° (c = 1.93).
IR ($CHCl_3$): 3560 (OH), 3470 (NH), 1720 cm^{-1} (C=O).
UV: λ_{max} (lg ε) = 227 (4.7), 283 (3.9), 293 nm (3.9).
^{1}H-NMR (250 MHz): δ = 8.04 (br s; 1H, NH), 7.54 (d, J= 8.3 Hz; 1H, 4-H), 7.17 (br s; 1H, 7-H), 7.04 (d, J= 2.3 Hz; 1H, 2-H), 6.98 (dd, J_1= 8.3 Hz, J_2= 1.2 Hz; 1H, 5-H), 5.43 - 5.26 (m; 3H, 2"-H, CH_2-C<u>H</u>=C<u>H</u>-CH_2), 4.55 (AA"X-System, J_1= 11 Hz, J_2= 7.5 Hz, J_3= 6.5 Hz, 2H, 2'-H_2), 3.45 (d, J= 7.5 Hz; 2H, 1"-H_2), 3.40 (t, J= 7 Hz; 1H, 1'-H), 2.17 (t, J= 7.5 Hz; 2H, CO-C<u>H</u>$_2$-CH_2), 2.00 (br m; 4H, CH_2-C<u>H</u>$_2$-CH=), 1.90 (s; 1H, OH), 1.76 (br s, 6H; 4"-H_3, 5"-H_3), 1.54 -

1.12 (m; ca. 28H), 0.87 (t, J= 6.5 Hz; 3H, CH_2-CH_3).
s. auch Abb. 31a, S. 74.

^{13}C-NMR (22.5 MHz): Hexalobin-Teil: δ = 136.5 (C-7a), 136.1 (C-6), 132.0 (C-3"), 126.5 (C-3a), 123.9 (C-2"), 121.7 u. 120.8 (C-2, C-5), 119.3 (C-4), 113.6 (C-3), 110.2 (C-7), 72.6 (C-3'), 65.1 (C-2'), 46.6 (C-1'), 34.5 (C-1"), 28.3 und 28.1 (C-4', C-5'), 25.7 (C-4"), 17.8 (C-5").
Daten des Fettsäure-Teils: δ = 173.7 (C-1), 130.0 (C-10), 129.7 (C-9), 34.4 (C-2), 31.9 (C-16), 29.8, 29.7, 29.5, 29.3, 29.04 u. 28.96 (C-15 bis C-12, C-7 bis C-4), 27.23 u. 27.17 (C-11, C-8), 24.8 (C-3), 22.6 (C-17), 14.0 (C-18).

EI-MS (MAT 44S): m/z (rel. Int.) = 228 (6), 212 (17), 211 (100), 198 (5), 196 (8), 69 (7), 55 (5), 41 (6);
s. auch Abb. 32, S. 76.

DCI-MS (MAT 44S, Reaktandgas NH_3): m/z (rel. Int.) = 570 (2), 569 (3, $(M+NH_4)^+$), 287 (11), 272 (4), 271 (24), 270 (100), 269 (7), 212 (5), 211 (3), 198 (6).

Methanolyse von **60**

4 mg **60** wurden in 1 ml MeOH mit 0.1 ml frisch hergestellter Natriummethylatlösung versetzt. Anschließend wurde der Ansatz bei Raumtemperatur gerührt (2 h), bis das Ausgangsprodukt nicht mehr nachzuweisen war (DC: SiO_2, Lm 2). Nach dem Einengen i. Vak. wurde der in Benzol lösliche Anteil des Rückstands mittels Kapillar-GC-MS (100°C, Temperaturprogramm 8°C/min) untersucht. Dabei konnte nur eine GC-flüchtige Komponente nachgewiesen werden.

T_D = 240°C; m/z (rel. Int.) = 296 (<1, M^+), 264 (7), 222 (3), 207 (6), 180 (3), 129 (3), 125 (4), 124 (4), 123 (9), 115 (4), 111 (15), 110 (15), 98 (29), 97 (37), 96 (39), 95 (23), 87 (36), 84 (36), 83 (48), 82 (20), 81 (35), 79 (10), 74 (54), 71 (12), 70 (15), 69 (63), 68 (23), 67 (38), 59 (18), 57 (32), 56 (23),

55 (100), 54 (25), 44 (17), 43 (64).

T_D und GC-MS identisch mit Ölsäuremethylester (Fa. ROTH).

^{13}C-NMR-Spektrum von Ölsäuremethylester (22.5 MHz, c = 60 mg/ml):
δ = 174.1, 130.0, 129.8, 51.4, 34.2, 31.9, 29.8, 29.7, 29.5, 29.4, 29.2, 27.3, 25.0, 22.7, 14.1.

Hexadecansäure-2-[5-[(3,3-dimethyloxiranyl)methyl]indol-3-yl]-3-hydroxy-3-methylbutylester (**61**)

Herkunft: H.c.I.PE.7.1.1.2 (1 mg), H.c.II.PE.6.4.2.3 (18 mg).
Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: Pe/Ee, 7:3.
DC: R_F = 0.16 (Lm 2); Ce-IV: rotbraun (nach 24 h: braun);
Anisaldehyd: braunviolett (beim Erhitzen: rot).
HPLC: t_R (RP-18, 7 µ, M/W 86:14, 10 ml/min, 1400 psi) = 116 min.
Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ = +30° ± 1° (c = 1.44).
IR ($CHCl_3$): 3560 (OH), 3470 (NH), 1720 cm^{-1} (C=O).
UV: λ_{max} (lg ε) = 226 (4.6), 286 (3.9), 295 nm (Schulter).
^{1}H-NMR (250 MHz): δ = 8.12 (br s; 1H, NH), 7.48 (br s; 1H, 4-H), 7.32 (d, J= 8.3 Hz; 1H, 7-H), 7.11 (d überlagert, J= 2.2 Hz; 1H, 2-H), 7.10 (dd , J_1= 8.3 Hz, J_2= 1.5 Hz; 1H, 6-H), 4.57 (m; 2H, 2'-H_2), 3.43 (t, J= 6.8 Hz; 1H, 1'-H), 3.11 - 2.85 (m; 3H), 2.19 (t, J= 7.5 Hz; 2H, CO-C$\underline{H}_2$-CH_2), 1.89 (s; 1H, OH), 1.52 - 1.13 (m; ca. 38H), 1.45 u. 1.35 (2 x s; 4"-H_3, 5"-H_3), 1.32 u. 1.29 (2 x s; 4'-H_3, 5'-H_3), 0.89 (t, J= 6.8 Hz; 3H, CH_2-C$\underline{H}_3$).
^{13}C-NMR (22.5 MHz): Daten des Hexalobin-Teils: Tab. 12, S. 73.
Resonanzen des Fettsäure-Teils: δ = 173.8 (C-1), 34.5 (C-2), 31.9 (C-14), 29.7, 29.43, 29.37, 29.2 u. 29.1 (C-4 bis C-13), 24.9 (C-3), 22.7 (C-15), 14.1 (C-16).
EI-MS (MAT 44S): m/z (rel. Int.) = 228 (17), 227 (100), 226 (6), 214 (7), 212 (7), 184 (5), 173 (9), 172 (8), 169 (5), 157 (5), 156 (16), 57 (6), 43 (14), 41 (7).
s. auch Abb. 32, S. 76.
DCI-MS (MAT 44S, Reaktandgas NH_3): m/z (rel. Int.) = 561 (8), 560 (38), 559 (63, $(M+NH_4)^+$), 525 (7), 524 (12), 303 (13),

287 (28), 286 (100), 285 (8), 268 (7), 228 (12), 227 (25), 214 (9).
(MAT 44S, Reaktandgas Isobutan): m/z (rel. Int.) = 526 (6), 525 (23), 524 (48, $(M+H-H_2O)^+$), 287 (27), 286 (100), 285 (20), 268 (20), 250 (6), 228 (7), 227 (25), 214 (12).
s. auch Abb. 33, S. 77.

9,12(Z,Z)-Octadecadiensäure-2-[5-[(3,3-dimethyloxiranyl)methyl]-indol-3-yl]-3-hydroxy-3-methylbutylester (**62**)

Herkunft: H.c.I.PE.7.1.1.1 (2 mg), H.c.II.PE.6.4.2.2 (16 mg).
Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: Pe/Ee, 7:3.
DC: R_F = 0.16 (Lm 2); Ce-IV: rotbraun (nach 24 h: braun);
Anisaldehyd: braunviolett (beim Erhitzen: rot).
HPLC: t_R (RP-18, 7 µ, M/W 86:14, 10 ml/min, 1400 psi) = 84 min.
Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ = +27° ± 1° (c = 1.43).
IR ($CHCl_3$): 3560 (OH), 3470 (NH), 1720 cm^{-1} (C=O).
UV: λ_{max} (lg ε) = 226 (4.6), 286 (3.9), 295 nm (Schulter).
^{1}H-NMR (250 MHz): δ = 8.13 (br s; 1H, NH), 7.49 (br s; 1H, 4-H), 7.33 (d, J= 8.3 Hz; 1H, 7-H), 7.11 (d überlagert, J= 2.2 Hz; 1H, 2-H), 7.09 (dd , J_1= 8.3 Hz, J_2= 1.5 Hz; 1H, 6-H), 5.35 (m; 4H, CH_2-CH=CH-CH_2), 4.56 (m; 2H, 2'-H_2), 3.42 (t, J= 6.8 Hz; 1H, 1'-H), 3.10 - 2.85 (m; 3H), 2.77 (br t, J= 6.5 Hz; 2H, =CH-CH_2-CH=), 2.18 (t, J= 7.5 Hz; 2H, CO-CH_2-CH_2), 2.04 (br m; 4H, CH_2-CH_2-CH=), 1.88 (s; 1H, OH), 1.52 - 1.12 (m; ca. 28H), 1.44 u. 1.35 (2 x s; 4"-H_3, 5"-H_3), 1.30 u. 1.28 (2 x s; 4'-H_3, 5'-H_3), 0.89 (t, J= 6.8 Hz; 3H, CH_2-CH_3).
s. auch Abb. 31b, S. 74.
^{13}C-NMR (22.5 MHz): Hexalobin-Teil: δ = 134.9 (C-7a), 129.2 (C-5), 128.6 (C-3a), 123.2, 122.7 u. 119.1 (C-4, C-2, C-6), 113.5 (C-3), 111.2 (C-7), 72.7 (C-3'), 65.1 (C-2' u. C-2"), 58.6 (C-3"), 46.4 (C-1'), 35.6 (C-1"), 28.4 und 28.1 (C-4', C-5'), 24.9 (C-4"), 19.0 (C-5").
Daten des Fettsäure-Teils: Tab. 14, S. 79.

EI-MS (MAT 44S): m/z (rel. Int.) = 228 (17), 227 (100), 214 (5), 212 (8), 184 (6), 173 (8), 172 (8), 169 (6), 157 (8), 156 (20), 55 (6), 43 (5), 41 (7).

DCI-MS (MAT 44S, Reaktandgas NH_3): m/z (rel. Int.) = 584 (5), 583 (9, $(M+NH_4)^+$), 304 (18), 303 (72), 287 (26), 286 (100), 285 (9), 268 (11), 228 (16), 214 (14).

9(Z)-Octadecensäure-2-[5-[(3,3-dimethyloxiranyl)methyl]-indol-3-yl]-3-hydroxy-3-methylbutylester (**63**)

Herkunft: H.c.I.PE.7.1.1.3 (2 mg); H.c.II.PE.6.4.2.4 (22 mg).

Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: Pe/Ee, 7:3.

DC: R_F = 0.16 (Lm 2); Ce-IV: rotbraun (nach 24 h: braun); Anisaldehyd: braunviolett (beim Erhitzen: rot).

HPLC: t_R (RP-18, 7 µ, M/W 86:14, 10 ml/min, 1400 psi) = 127 min.

Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ = +25° ± 1° (c = 1.84).

IR ($CHCl_3$): 3560 (OH), 3470 (NH), 1720 cm^{-1} (C=O).

UV: λ_{max} (lg ε) = 226 (4.6), 286 (3.9), 295 nm (Schulter).

^{1}H-NMR (250 MHz): δ = 8.12 (br s; 1H, NH), 7.49 (br s; 1H, 4-H), 7.33 (d, J= 8.3 Hz; 1H, 7-H), 7.11 (d überlagert, J= 2.2 Hz; 1H, 2-H), 7.09 (dd , J_1= 8.3 Hz, J_2= 1.5 Hz; 1H, 6-H), 5.34 (m; 2H, CH_2-C<u>H</u>=C<u>H</u>-CH_2), 4.56 (m; 2H, 2'-H_2), 3.42 (t, J= 6.8 Hz; 1H, 1'-H), 3.10 - 2.85 (m; 3H), 2.77 (br t, J= 6.5 Hz; 2H, =CH-C<u>H</u>$_2$-CH=), 2.18 (t, J= 7.2 Hz; 2H, CO-C<u>H</u>$_2$-CH_2), 2.00 (br m; 4H, CH_2-C<u>H</u>$_2$-CH=), 1.88 (s; 1H, OH), 1.52 - 1.10 (m; ca. 34H), 1.44 u. 1.35 (2 x s; 4"-H_3, 5"-H_3), 1.30 u. 1.28 (2 x s; 4'-H_3, 5'-H_3), 0.87 (t, J= 6.8 Hz; 3H, CH_2-C<u>H</u>$_3$).

^{13}C-NMR (22.5 MHz): Hexalobin-Teil: δ = 134.9 (C-7a), 129.3 (C-5), 128.7 (C-3a), 123.3, 122.7 u. 119.1 (C-4, C-2, C-6), 113.6 (C-3), 111.2 (C-7), 72.7 (C-3'), 65.1 (C-2' u. C-2"), 58.6 (C-3"), 46.4 (C-1'), 35.6 (C-1"), 28.4 und 28.1 (C-4', C-5'), 24.9 (C-4"), 19.1 (C-5").
Daten des Fettsäure-Teils: δ = 173.7 (C-1), 130.0 (C-10), 129.8 (C-9), 34.4 (C-2), 31.9 (C-16), 29.8, 29.7, 29.5,

29.3, 29.1 u. 29.0 (C-15 bis C-12, C-7 bis C-4), 27.3 u. 27.2 (C-11, C-8), 24.9 (C-3), 22.7 (C-17), 14.1 (C-18).

EI-MS (MAT 44S): m/z (rel. Int.) = 228 (18), 227 (100), 214 (6), 212 (8), 184 (5), 173 (8), 172 (8), 169 (6), 157 (8), 156 (18), 55 (8), 43 (9), 41 (7).

DCI-MS (MAT 44S, Reaktandgas NH_3): m/z (rel. Int.) = 586 (3), 585 (6, $(M+NH_4)^+$), 304 (21), 303 (86), 287 (25), 286 (100), 285 (9), 268 (13), 228 (14), 214 (14).

3.2.5. Chemische Umsetzungen - Beschreibung der Derivate

Katalytische Hydrierung von 3,6-Hexalobin B (**34**) zum Dihydroprodukt **75**

48 mg **34** wurden in 4 ml Methanol unter Standardbedingungen (s. S. 251) mit PtO_2/H_2 hydriert. Das Produkt **75** (47 mg) fiel nach dem Abziehen des Lösungsmittels in farblosen Kristallen an.

Schmp. 83-85°C.

DC: R_F = 0.41 (Lm 2); Ce-IV: rotviolett; Anisaldehyd: rotbraun.

^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 7.90 (br s; 1H, NH), 7.53 (d, J= 8.3 Hz; 1H, 4-H), 7.16 (br s; 1H, 7-H), 6.98 (m; 2H, 5-H, 2-H), 3.19 - 2.88 (m; 3H), 2.71 (m; 2H, Ar-C$\underline{H}_2$-CH_2), 1.56 (m; 3H), 1.42 u. 1.33 (2 x s; je 3H, 4'-H, 5'-H), 0.94 (d, J= 5.6 Hz; 6H, CH(C$\underline{H}_3$)$_2$).

^{13}C-NMR (22.5 MHz): δ = 137.5 (C-6), 136.8 (C-7a), 125.7 (C-3a), 121.1 u. 120.7 (C-5, C-2), 118.6 (C-4), 112.4 (C-3), 110.4 (C-7), 64.2 (C-2'), 58.6 (C-3'), 41.4 (C-2"), 34.0 (C-1"), 27.7 (C-3"), 25.3 (C-1'), 24.8 (C-4'), 22.6 (C-4" u. C-5"), 18.9 (C-5').

MS (Finnigan 4500): m/z (rel. Int.) = 272 (15), 271 (85, M^+), 256 (33), 228 (57), 214 (21), 201 (16), 200 (100), 156 (26), 143 (42).

Katalytische Hydrierung von 3,5-Hexalobin B (**35**) zum Dihydroprodukt **43**

26 mg **35** wurden in 3 ml MeOH unter Standardbedingungen mit PtO_2/H_2 hydriert. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhielt man das Produkt **43** (26 mg) als farbloses Öl.

DC: R_F = 0.42 (Lm 2); Ce-IV: blaß rot; Anisaldehyd: rostbraun.
^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 7.95 (br s; 1H, NH), 7.40 (br s; 1H, 4-H), 7.27 (d, J= 8.3 Hz; 1H, 7-H), 7.04 (dd, J_1= 8.3 Hz, J_2= 1.5 Hz; 1H, 6-H), 6.99 (überlagert; 1H, 2-H), 3.19 - 2.88 (m; 3H), 2.72 (m; 2H, Ar-C<u>H</u>$_2$-CH_2), 1.55 (m; 3H), 1.43 u. 1.35 (2 x s; je 3H, 4'-H, 5'-H), 0.95 (d, J= 5.6 Hz; 6H, $CH(C\underline{H}_3)_2$).
^{13}C-NMR (22.5 MHz, $CDCl_3$): Tab. 8, S. 55.
MS (Finnigan 4500): m/z (rel. Int.) = 272 (15), 271 (87, M^+), 256 (37), 229 (10), 228 (66), 214 (25), 201 (15), 200 (100), 157 (10), 156 (30), 144 (17), 143 (76).

Katalytische Hydrierung von 3,5-Hexalobin D (**36**) zum Dihydroprodukt **38**

6 mg **36** wurden in 2 ml EtOH unter Standardbedingungen mit PtO_2/H_2 hydriert. Das Produkt **38** (6 mg) wurde aus Petrolether/Essigester kristallisiert.

Schmp. 111-113°C.
DC: R_F = 0.18 (Lm 2); Ce-IV: braungelb; Anisaldehyd: grauviolett.
UV: λ_{max} = 255, 296 nm.
^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 8.45 (br s; 1H, NH), 8.31 (br s; 1H, 4-H), 7.87 (dd, J_1= 8.6 Hz, J_2= 1.6 Hz; 1H, 6-H), 7.37 (d, J= 8.6 Hz; 1H, 7-H), 7.15 (d, J= 2.2 Hz; 1H, 2-H), 3.05 (m; 3H), 2.92 (d, J= 6.8 Hz; 2H, 2"-H_2), 2.35 (m; 1H, 3"-H), 1.46 u. 1.35 (2 x s; je 3H, 4'-H, 5'-H), 1.03 (d, J= 6.5 Hz; 6H, $CH(C\underline{H}_3)_2$).
^{13}C-NMR (22.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 200.2 (C-1"), 138.9 (C-7a), 130.1 (C-5), 127.2 (C-3a), 123.1, 122.6 u. 120.7 (C-2, C-6,

C-4), 114.5 (C-3), 110.9 (C-7), 64.0 (C-2'), 58.7 (C-3'), 47.6 (C-2"), 25.7 (C-3"), 25.1 (C-1'), 24.8 (C-4'), 22.9 (C-4" u. C-5"), 18.9 (C-5').

MS (Finnigan 4500): m/z (rel. Int.) = 286 (10), 285 (52, M^+), 270 (22), 242 (32), 229 (16), 228 (100), 215 (11), 214 (54), 170 (12), 130 (10), 129 (38), 128 (10), 115 (10).

Katalytische Hydrierung von 3,5-Hexalobin D (**36**) zum Tetrahydroprodukt **39**

12 mg **36** wurden in 2 ml MeOH während 10 h mit Pd (10proz. auf Aktivkohle) hydriert. Das entstandene Produktgemisch wurde durch SC an PVA-500 (15 g, Elutionsmittel: MeOH) aufgetrennt. Neben dem oben beschriebenen **38** (1.5 mg) erhielt man das Tetrahydroprodukt **39** (5 mg) als farbloses Öl (Epimerengemisch).

DC: R_F = 0.13 (Lm 2); Ce-IV: braun;
Anisaldehyd: blau (spontan: zitronengelb).

UV: λ_{max} = 225, 284 nm.

^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 8.03 (br s; 1H, NH), 7.60 (br s; 1H, 4-H), 7.35 (d, J= 8.3 Hz; 1H, 7-H), 7.20 (d, J= 8.3 Hz; 1H, 6-H), 7.06 (d, J= 2.2 Hz; 1H, 2-H), 4.87 (m; 1H, 1"-H), 3.17 - 2.90 (m; 3H), 2.07 - 1.51 (m; etwa 4H; bei Einstrahlung in diesem Bereich vereinfachten sich die Signale bei 4.87 und 0.96 zu Singuletts), 1.44 u. 1.35 (2 x s; je 3H, 4'-H, 5'-H), 0.96 (d, J= 5.1 Hz; 6H, $CH(C\underline{H}_3)_2$).

^{13}C-NMR (22.5 MHz, $CDCl_3$): Tab. 8, S. 55.

MS (Finnigan 4500): m/z (rel. Int.) = 288 (4), 287 (22, M^+), 272 (4), 244 (6), 230 (14), 216 (11), 198 (5), 159 (15), 158 (100), 144 (5), 130 (14), 115 (3).

Katalytische Hydrierung von 3,5-Hexalobin E (**41**) zum Dihydroprodukt **42**

22 mg **41** wurden in 2 ml EtOH während 1 h mit PtO_2/H_2 hydriert. Nach SC des Rohprodukts an PVA-500 (15 g, Elutionsmittel: MeOH)

erhielt man **42** (15 mg) als farbloses Öl.

DC: R_F = 0.18 (Pe/Ee, 6:4); Ce-IV: hellbraun;
Anisaldehyd: blauviolett (spontan: rot).
$[\alpha]_D^{20}$ = -6° (c = 0.75).
UV: λ_{max} = 225, 278 (Schulter), 287, 297 nm.
CD (c = 0.02 mg/ml): λ (Δε) = 307 (0.0), 278 (-0.3), 225 nm (+0.9).
^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 8.17 (br s; 1H, NH), 7.43 (br s; 1H, 4-H), 7.27 (d, J= 8.3 Hz; 1H, 7-H), 7.04 (dd überlagert, J_1= 8.3 Hz, J_2= 1.5 Hz; 1H, 6-H), 6.99 (d, J= 2.2 Hz; 1H, 2-H), 3.18 - 2.68 (m; 5H), 1.87 (m; ca. 3H), 1.44 u. 1.35 (2 x s; je 3H, 4'-H, 5'-H), 1.30 (s; 6H, 4"-H, 5"-H).
^{13}C-NMR (22.5 MHz, $CDCl_3$): Tab. 8, S. 55.
MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 287 (36, M^+), 272 (11), 269 (10), 243 (14), 217 (15), 216 (100), 214 (19), 200 (19), 198 (28), 182 (15), 170 (14), 157 (15), 156 (32), 143 (41), 142 (18), 115 (10), 59 (27), 43 (37).

Katalytische Hydrierung von (E)-2,3-Hexalobin E (**44**) zum Dihydroprodukt **48**

6 mg **44** wurden in 2 ml EtOH während 1 h mit PtO_2/H_2 hydriert. Nach Reinigung des Rohprodukts durch SC an PVA-500 (15 g, Elutionsmittel: MeOH) erhielt man **48** (4 mg) als farbloses Öl.

DC: R_F = 0.16 (Pe/Ee, 6:4); Ce-IV: blaßviolett (nach 24 h: braun).
Anisaldehyd: grau.
UV: λ_{max} = 226, 283, 290 nm.
^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 8.23 (br s; 1H, NH), 7.53 (m; 1H, 4-H), 7.27 - 6.99 (m; 3H, Aromaten-H), 3.0 - 2.7 (m; 5H), 1.84 (m; ca. 3H), 1.47 (s; 3H), 1.30 (s; 9H).
^{13}C-NMR (22.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 136.6 (C-7a) 135.5 (C-2), 128.7 (C-3a), 121.1, 119.3 u. 118.1 (C-6, C-5, C-4), 110.7 (C-7), 107.5 (C-3), 70.7 (C-3"), 64.9 (C-2'), 59.1 (C-3'), 43.2 (C-2"), 29.8, 29.4, 24.8, 24.3 u. 20.9 (C-1', C-1", C-4', C-4", C-5"), 19.1 (C-5');

s. auch Tab. 9, S. 60.

MS (Finnigan 4500): m/z (rel. Int.) = 288 (19), 287 (100, M^+), 272 (3), 254 (11), 244 (10), 226 (12), 216 (30), 214 (8), 200 (26), 199 (13), 198 (87), 196 (14), 183 (12), 182 (43), 170 (29), 168 (23), 167 (10), 158 (21), 157 (91), 156 (85), 155 (11), 154 (13), 144 (32), 143 (48), 130 (34), 129 (12), 128 (13), 115 (12), 59 (13), 43 (21).

Oxidative Zersetzung von 3,5-Hexalobin B (**35**)

Reines **35** (25 mg) verfärbte sich trotz Lagerung bei -20°C innerhalb weniger Tage von farblos nach gelb. Im DC war ein gegenüber **35** polareres Hauptzersetzungsprodukt nachweisbar, welches mit Ammoniumthiocyanat/Eisen-II-sulfat-Reagenz [93] eine spontan rotbraune Farbreaktion zeigte.
Durch SC an PVA-500 (Elutionsmittel: Methanol) konnte die Verbindung **66** (4 mg) vom Ausgangsmaterial abgetrennt, aber nicht in völlig reiner Form erhalten werden.

5-(3-Hydroperoxy-3-methyl-1-butenyl)-3-(3-methyl-2,3-epoxybutyl)-indol (**66**)

Schwach gelbes Öl.
DC: R_F = 0.16 (Lm 2); Ce-IV: rotbraun; Anisaldehyd: graubraun (spontan: orange).
^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.08 (br s; ca. 1H, NH), 7.64 (br s; ca. 1H, 4-H), 7.31 (m; ca. 2H, 7-H, 6-H); 7.05 (d, J= 2 Hz; ca. 1H, 2-H), 6.77 u. 6.24 (AB-System, J= 16.3 Hz; je ca. 1H, 1"-H, 2"-H), 3.17 - 2.90 (m; ca. 3H), 1.48 (s; ca. 6H), 1.43 u. 1.35 (2 x s; je ca. 3H, 4'-H, 5'-H); starke Zersetzung während der Messung.

Reduktion von **66** mit Triphenylphosphin zu 3,5-Hexalobin E (**41**)

In Anlehnung an Lit. [94] wurden 70 mg weitgehend zersetztes 3,5-Hexalobin B (**35**) in 7 ml $CHCl_3$ gelöst und mit 110 mg Triphe-

nylphosphin versetzt. Nach 20 min. Stehen bei Raumtemperatur war **66** im DC nicht mehr nachweisbar. Nach 15 h wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch SC an SiO_2 (14 g, Elutionsmittel: Pe/Ee, 6:4) aufgetrennt. Man erhielt neben unverändertem **35** (31 mg), 10 mg 3,5-Hexalobin E (**41**), das mit dem Naturstoff identisch war (DC, $[\alpha]_D$, ^{1}H-NMR).

Bildung von **67** aus 3,5-Hexalobin E (**41**) in methanolischer Lösung

14 mg **41** wurden in 7 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Umsetzung wurde in Abständen von 24 h durch DC verfolgt. Nach 10 Tagen wurde i. Vak. zur Trockne eingeengt und das entstandene unpolarere Produkt **67** (7 mg) durch SC an SiO_2 (3 g, Elutionsmittel: Pe/Ee, 7:3) von nicht umgesetztem **41** (3 mg) sowie Spuren polarerer Zersetzungsprodukte abgetrennt.

5-(3-Methoxy-3-methyl-1-butenyl)-3-(3-methyl-2,3-epoxybutyl)-indol (**67**)

Farbloses Öl.
DC: R_F = 0.25 (Lm 2); Ce-IV: gelbbraun; Anisaldehyd: blaugrün.
IR: 3470 cm^{-1} (NH).
^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 8.09 (br s; 1H, NH), 7.62 (br s; 1H, 4-H), 7.31 (AB-System; 2H, 7-H u. 6-H), 7.04 (d, J= 2.2 Hz; 1H, 2-H), 6.65 u. 6.14 (AB-System, J= 16.3 Hz; 2H, 1"-H, 2"-H) 3.23 (s; 3H, 3"-OC$\underline{H}_3$), 3.17 - 2.85 (m; 3H), 1.44 u. 1.35 (2 x s; je 3H, 4'-H, 5'-H), 1.41 (s; 6H, 4"-H, 5"-H).
^{13}C-NMR (22.5 MHz): δ = 136.1 (C-7a), 132.5 u. 130.4 (C-1", C-2"), 128.9 (C-5), 127.9 (C-3a), 122.3 (C-2), 120.7 (C-6), 117.4 (C-4), 112.9 (C-3), 111.3 (C-7), 75.3 (C-3"), 64.2 (C-2'), 58.6 (C-3'), 50.4 (O$\underline{C}H_3$), 26.1 (C-4" u. C-5"), 25.2 (C-1'), 24.8 (C-4'), 18.9 (C-5').
MS (Finnigan 4500): m/z (rel. Int.) = 300 (12), 299 (58, M^+), 285 (20), 284 (95), 268 (27), 267 (13), 256 (10), 228 (12), 212 (25), 198 (27), 197 (22), 196 (100), 195 (21), 194 (32), 182 (20), 181 (28), 180 (45), 170 (11), 168 (13), 167 (17),

154 (11), 43 (22).

Säurekatalysierte Epoxidöffnung an 3,6-Hexalobin B (**34**)

a) mit wäßriger Oxalsäurelösung

1.5 mg **34** wurden in 1 ml Aceton aufgenommen und nach Zugabe von 1 ml 0.1proz. wäßr. Oxalsäurelösung 3 h bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dieser Zeit war **34** im DC nicht mehr nachweisbar. Als Produkte wurden ausschließlich **51** und **55** etwa im Verhältnis 3:1 (anhand des DC abgeschätzt) gebildet.

b) mit Essigsäure

Eine Lösung von 90 mg (0.33 mmol) **34** in 5 ml Aceton wurde mit 2 ml konz. Essigsäure versetzt und unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach 30 h wurde mit 5proz. Kaliumcarbonatlösung neutralisiert, mit Wasser auf 20 ml verdünnt und mit t-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Das entstandene Produktgemisch wurde durch SC an SiO_2 (13 g, Elutionsmittel: Pe/Ee, 4:6) in die Fraktionen 1 - 4 aufgetrennt.

Fraktion 1 (11 mg); nicht umgesetztes Ausgangsprodukt **34**.

Fraktion 3 (23 mg); farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20} = -48°$ (c = 1.27); DC, Anfärbeverhalten und spektroskopische Eigenschaften identisch mit **51** (s. S. 267).

Fraktion 4 (10 mg); farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20} = -22°$ (c = 1.0); DC, Anfärbeverhalten und spektroskopische Eigenschaften identisch mit **55** (s. S. 270).

Fraktion 2 (30 mg) enthielt als Hauptkomponente **69**, das durch SC an PVA-500 (15 g, Elutionsmittel: MeOH) gereinigt wurde.

Essigsäure-3-hydroxy-3-methyl-2-[6-(3-methyl-2-butenyl)-indol-3-yl]butylester (**69**)

Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20} = -38°$ (c = 0.66).
DC: R_F = 0.13 (Lm 2); Ce-IV: rotviolett;
Anisaldehyd: blauviolett (beim Erhitzen: rot).
IR ($CHCl_3$): 3575 (OH), 3475 (NH), 1730 cm^{-1} (C=O).
^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 8.12 (br s; 1H, NH), 7.55 (d, J= 8.3 Hz; 1H, 4-H), 7.16 (br s; 1H, 7-H), 7.02 (d überlagert; 1H, 2-H), 6.97 (dd überlagert, J_1= 8.3 Hz, J_2= 1.5 Hz; 1H, 5-H), 5.39 (tqq, J_1= 7.3 Hz, J_2=J_3= 1.4 Hz; 1H, 2"-H), 4.55 (m; 2H, 2'-H_2), 3.38 (m; 3H), 1.93 (s; 3H, $COCH_3$), 1.88 (s; ca. 1H, OH), 1.76 (br s; 6H, 4"-H_3, 5"-H_3), 1.28 u. 1.26 (2 x s; zus. 6H).
^{13}C-NMR (22.5 MHz): δ = 171.0 ($COCH_3$), 136.5 (C-7a), 136.2 (C-6), 132.1 (C-3"), 126.5 (C-3a), 123.9 (C-2"), 121.8 u. 120.8 (C-2, C-5), 119.4 (C-4), 113.7 (C-3), 110.3 (C-7), 72.6 (C-3'), 65.4 (C-2'), 46.6 (C-1'), 34.5 (C-1"), 28.3 und 28.1 (C-4', C-5'), 25.7 (C-4"), 21.0 ($COCH_3$), 17.8 (C-5").
MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 329 (3, M^+), 212 (14), 211 (100), 196 (14), 69 (12).

Hydrolyse von Dihydro-3,6-hexalobin B (**75**)

37 mg **75** wurden in 5 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 4 ml 0.1proz. wäßr. Oxalsäurelösung bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach 4 h war das Ausgangsprodukt nicht mehr im DC nachweisbar. Es wurde mit 1proz. wäßr. Kaliumcarbonatlösung neutralisiert und das Aceton i. Vak. abgezogen. Die verbleibende Lösung wurde mit 20 ml Wasser verdünnt und mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Die beiden Produkte wurden durch SC des Rückstands (33 mg) an SiO_2 (4 g, Elutionsmittel: Pe/Ee, 5:5) getrennt. Man erhielt als unpolarere Komponente **76** (25 mg) neben **77** (7 mg).

(S)-3-(2,3-Dihydroxy-3-methylbutyl)-6-(3-methylbutyl)indol (76)

Farbloses Öl.

DC: R_F = 0.15 (Pe/Ee, 5:5); Ce-IV: rosarot;
Anisaldehyd: braunviolett (spontan: blaurot).

CD (in DMSO/$Mo_2(OAc)_4$): positives CD-Maximum bei 315 nm.

^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 7.97 (br s; 1H, NH), 7.50 (d, J= 8.2 Hz; 1H, 4-H), 7.16 (br s; 1H, 7-H), 7.02 (überlagert; 1H, 2-H), 6.97 (überlagert; 1H, 5-H), 3.72 (ddd, J_1= 10.4 Hz, J_2= J_3= 2.4 Hz; 1H), 3.06 (dd, J_1= 14.5 Hz, J_2= 2.5 Hz; 1H), 2.83 - 2.55 (m, 3H), 2.34 (s; 1H, OH), 2.08 (d, J= 2.4 Hz; 1H, OH), 1.54 (m; 3H), 1.33 u. 1.30 (2 x s; zus. 6H), 0.94 (d, J= 5.6 Hz; 6H).

^{13}C-NMR (22.5 MHz): δ = 137.7 (C-6), 137.1 (C-7a), 125.6 (C-3a), 122.2 und 120.8 (C-2, C-5), 118.5 (C-4), 112.4 (C-3), 110.5 (C-7), 77.6 (C-2'), 72.6 (C-3'), 41.4 (C-2"), 34.0 (C-1"), 28.0 u. 27.7 (C-1', C-3"), 26.6 u. 23.9 (C-5' u. C-4'), 22.6 (C-4" und C-5").

MS (Finnigan 4500): m/z (rel. Int.) = 290 (4), 289 (26, M^+), 201 (18), 200 (100), 144 (4), 143 (9), 130 (7).

3-Methyl-2-[6-(3-methylbutyl)indol-3-yl]-1,3-butandiol (77)

Farbloses Öl.

DC: R_F = 0.09 (Pe/Ee, 5:5); Ce-IV: braun (nach 24 h: violett);
Anisaldehyd: rotbraun (spontan: gelb).

^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 8.10 (br s; 1H, NH), 7.53 (d, J= 8.2 Hz; 1H, 4-H), 7.17 (br s; 1H, 7-H), 7.12 (d, J= 2.4 Hz, 2-H), 7.03 (dd, J_1= 8.3 Hz, J_2= 1.4 Hz; 1H, 5-H), 4.10 (m; 2H, 2'-H_2), 3.26 (t, J= 6.3 Hz; 1H, 1'-H), 2.71 (m; 2H), 2.57 (br s, 2H, 2'-OH, 3'-OH), 1.56 (m; 3H), 1.31 und 1.27 (2 x s; je 3H), 0.95 (d, J= 5.6 Hz; 6H).

^{13}C-NMR (22.5 MHz): δ = 137.6 (C-6), 136.5 (C-7a), 126.3 (C-3a), 121.8 u. 120.9 (C-2, C-5), 119.1 (C-4), 113.8 (C-3), 110.4 (C-7), 74.2 (C-3'), 64.3 (C-2'), 48.5 (C-1'), 41.4

(C-2"), 34.0 (C-1"), 29.2 (C-4' oder C-5'), 27.7 (C-3"), 27.5 (C-5' oder C-4'), 22.6 (C-4" und C-5").

MS (Finnigan 4500): m/z (rel. Int.) = 289 (10, M^+), 231 (10), 230 (13), 214 (17), 213 (100), 200 (24), 157 (17), 156 (29), 143 (5), 130 (8), 59 (5).

Hydrolyse von Dihydro-3,5-hexalobin B (**43**)

17 mg **43** wurden in 4 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 4 ml 0.5proz. wäßr. Oxalsäurelösung 20 h bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dieser Zeit waren nur noch Spuren des Ausgangsprodukts im DC nachweisbar. Die Aufarbeitung des Ansatzes und die Auftrennung des Produktgemisches (14 mg) erfolgten wie oben beschrieben. Man erhielt als unpolarere Komponente **78** (9 mg) neben **79** (1 mg).

(R)-3-(2,3-Dihydroxy-3-methylbutyl)-5-(3-methylbutyl)indol (**78**)

Farbloses Öl.

DC: R_F = 0.14 (Pe/Ee, 5:5); Ce-IV: blaßbraun (nach 24 h: rosa); Anisaldehyd: braunviolett (spontan: blaurot).

CD (in DMSO/$Mo_2(OAc)_4$): negatives CD-Maximum bei 318 nm.

^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 8.00 (br s; 1H, NH), 7.36 (br s; 1H, 4-H), 7.26 (d, J= 8.3 Hz; 1H, 7-H), 7.05 (überlagert; 1H, 6-H), 7.02 (überlagert; 1H, 2-H), 3.73 (m; 1H), 3.05 (dd, J_1= 14.5 Hz, J_2= 2.5 Hz; 1H), 2.84 - 2.55 (m, 3H), 2.37 (br s; 1H, OH), 2.09 (d, J= 2.4 Hz; 1H, OH), 1.55 (m; 3H), 1.35 u. 1.31 (2 x s; zus. 6H), 0.94 (d, J= 5.6 Hz; 6H).

^{13}C-NMR (22.5 MHz): δ = 135.1 (C-7a), 134.4 (C-5), 127.7 (C-3a), 123.4 und 122.9 (C-2, C-6), 117.7 (C-4), 112.1 (C-3), 111.0 (C-7), 77.6 (C-2'), 72.6 (C-3'), 41.7 (C-2"), 34.0 (C-1"), 27.9 u. 27.8 (C-1', C-3"), 26.6 und 24.0 (C-4' u. C-5'), 22.6 (C-4" und C-5").

MS (Finnigan 4500): m/z (rel. Int.) = 290 (4), 289 (23, M^+), 230 (3), 201 (18), 200 (100), 144 (5), 143 (10), 130 (6).

3-Methyl-2-[5-(3-methylbutyl)indol-3-yl]-1,3-butandiol (**79**)

Farbloses Öl.

DC: R_F = 0.10 (Pe/Ee, 5:5); Ce-IV: hellbraun (nach 24 h: violett); Anisaldehyd: braun (spontan: gelb).

^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 8.07 (br s; 1H, NH), 7.42 (br s; 1H, 4-H), 7.30 (d, J= 8.3 Hz; 1H, 7-H), 7.19 (d, J= 2.4 Hz, 2-H), 7.05 (dd, J_1= 8.3 Hz, J_2= 1.5 Hz; 1H, 6-H), 4.11 (m; 2H, 2'-H_2), 3.29 (t, J= 6.3 Hz; 1H, 1'-H), 2.71 (m; 2H), 2.43 (br s, 2H, 2'-OH, 3'-OH), 1.56 (m; 3H), 1.33 und 1.29 (2 x s; je 3H), 0.95 (d, J= 5.5 Hz; 6H).

MS (Finnigan 4500): m/z (rel. Int.) = 289 (8, M^+), 231 (11), 230 (13), 214 (18), 213 (100), 200 (32), 174 (5), 160 (5), 158 (5), 157 (32), 156 (30), 144 (7), 143 (6), 130 (8), 118 (6), 71 (6), 59 (6).

Hydrolyse von 3,6-Hexalobin D (**36**) zu **53**

Eine Lösung von 10 mg **36** in 5 ml Aceton wurde mit 0.5 ml 50proz. Essigsäure versetzt und 10 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend engte man i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wurde zur Abtrennung von nicht umgesetztem Ausgangsprodukt an PVA-500 (15 g, Elutionsmittel: Methanol) chromatographiert. Anschließend wurde das Rohprodukt (7 mg) durch SC an SiO_2 (Elutionsmittel: Pe/Ee, 3:7) gereinigt. Man erhielt ein farbloses Öl (6 mg).

$[\alpha]_D^{20}$= +79° (c = 0.56); DC, Anfärbeverhalten und spektroskopische Eigenschaften identisch mit **53** (s. S. 269).

Hydrolyse von 3,5-Hexalobin C (**31**)

a) In einem Versuchsansatz wurden 10 mg **31** in 3 ml Aceton nach Zugabe von 0.05 ml 10proz. Essigsäure 10 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen und der Reaktionsverlauf durch DC verfolgt. Dabei wurde die Bildung von fünf Produkten mit folgenden R_F-Werten (SiO_2, Lm 3) und Färbeverhalten (Anisaldehyd, ohne Erhitzen nach

3 h) beobachtet:

Produkt A: R_F = 0.34 (grau); Produkt B: R_F = 0.27 (violett); Produkt C: R_F = 0.22 (zitronengelb); Produkt D: R_F = 0.07 (violett); Produkt E: R_F = 0.06 (zitronengelb).
Im Anfangsstadium der Reaktion wurden zunächst die Produkte A, B und C gebildet. Ihre Konzentration nahm nicht mehr nennenswert zu, nachdem D nachweisbar war, und ging gegen Ende der Reaktion deutlich zurück.

b) Eine Lösung von 54 mg **31** in 6 ml Aceton wurde mit 2 ml 10proz. Essigsäure versetzt und bei Raumtemperatur stehengelassen. Sobald das Produkt D (s. oben) nachweisbar war (nach etwa 70 h), wurde der Ansatz durch Zugabe von 2proz. Kaliumcarbonatlösung (25 ml) schwach alkalisch gestellt und das Aceton i. Vak. abgezogen. Anschließend schüttelte man die verbleibende wäßrige Lösung mit t-Butylmethylether aus. Das aus den vereinigten organischen Phasen erhaltene Produktgemisch wurde durch SC an SiO_2 (5 g, Elutionsmittel: Pe/Ee, 35:65) in die Fraktionen 1 - 4 aufgetrennt.

Fraktion 1 (25 mg); nicht umgesetztes Ausgangsprodukt **31**.

Fraktion 2 (4 mg); Produkt A = **80**.

Fraktion 3 (6 mg); farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ = +55° ± 3° (c = 0.6); DC, Anfärbeverhalten und spektroskopische Eigenschaften identisch mit **52** (s. S.268).

Fraktion 4 (0.5 mg); Produkt C = **64**.

(2'R,2"S)-5-(2,3-Dihydroxy-3-methylbutyl)-3-(3-methyl-2,3-epoxybutyl)indol (**80**)

DC: wie oben unter a) für Produkt A angegeben.
Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ = - 30° (c = 0.4).
CD (in DMSO/$Mo_2(OAc)_4$): positives CD-Maximum bei 314 nm.
^{1}H-NMR (90 MHz): 8.09 (br s; 1H, NH), 7.48 (br s; 1H, 4-H), 7.33 (dd, J_1 = 8.3 Hz, J_2 = 0.7 Hz; 1H, 7-H), 7.07 (dd, J_1 =

8.3 Hz, J_2= 1.6 Hz; 1H, 6-H), 7.06 (d; J= 2.3 Hz; 1H, 2-H), 3.66 (br d, J= 10.5 Hz; 1H, 2"-H), 3.14 - 2.91 (m; 4H), 2.64 (dd, J_1= 13.7 Hz, J_2= 10.5 Hz, 1H), 2.32 (br s; 1H, 3"-OH), 2.03 (br d, J= 2.5 Hz; 1H, 2"-OH), 1.43 u. 1.35 (2 x s; je 3H, 4'-H_3, 5'-H_3), 1.32 u. 1.30 (2 x s; 6H, 4"-H_3, 5"-H_3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 22.5 MHz): Tab. 15, S. 92.

MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 303 (30, M^+), 288 (6), 260 (9), 232 (18), 227 (16), 216 (13), 215 (10), 214 (44), 212 (8), 198 (11), 174 (6), 173 (17), 172 (47), 170 (6), 158 (6), 157 (7), 156 (18), 154 (5), 144 (31), 143 (100), 142 (12), 131 (6), 130 (46), 115 (6), 59 (14), 43 (9).

2-[5-[(3,3-Dimethyloxiranyl)methyl]indol-3-yl]-3-methyl-1,3-butandiol (**64**)

Farbloses Öl.

DC wie unter a) für Produkt C angegeben.

MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 303 (2, M^+), 288 (4), 260 (3), 245 (34), 228 (19), 227 (100), 214 (25), 212 (37), 198 (10), 186 (10), 184 (24), 174 (11), 173 (55), 172 (70), 169 (21), 157 (13), 156 (56), 144 (43), 130 (27), 59 (16).

Acetolyse von 3,5-Hexalobin C (**31**) zu **83**

Eine Lösung von 25 mg **31** in 5 ml Aceton wurde mit 1 ml konz. Essigsäure versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 5 Tagen wurde der Ansatz mit 20 ml 10proz. wäßriger Kaliumcarbonatlösung verdünnt und mit t-Butylmethylether ausgeschüttelt. Aus den vereinigten organischen Phasen erhielt man 25 mg eines Produktgemisches, das durch SC an SiO_2 (3 g; Elutionsmittel: Pe/Ee, 4:6) in zwei Fraktionen aufgetrennt wurde.

Fraktion 1 (11 mg) bestand nach DC aus einem Gemisch (etwa 1:1) von nicht umgesetztem Ausgangsprodukt und einem etwas unpolareren Produkt, welches nicht weiter untersucht wurde.

Fraktion 2 (4.5 mg) enthielt **83**, das durch SC an PVA-500 (15 g, Elutionsmittel Methanol) gereinigt wurde.

Essigsäure-2-[5-[(3,3-dimethyloxiranyl)methyl]indol-3-yl]-3-hydroxy-3-methylbutylester, **83**)

Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20} = +40° \pm 5°$ (c = 0.27).
DC: R_F = 0.13 (Pe/Ee, 6:4); Ce-IV: braun (nach 24 h: violett); Anisaldehyd: graubraun (beim Erhitzen: rot).
IR ($CHCl_3$): 3590 (OH), 3480 (NH), 1730 cm^{-1} (C=O).
^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 8.18 (br s; 1H, NH), 7.49 (br s; 1H, 4-H), 7.33 (d, J= 8.3 Hz; 1H, 7-H), 7.09 (d überlagert; J= 2.3 Hz; 1H, 2-H), 7.08 (dd überlagert, J_1= 8.3 Hz, J_2= 1.6 Hz; 1H, 6-H), 4.63 (dd, J_1= 11 Hz, J_2= 6.7 Hz; 1H, 2'-H_a), 4.49 (dd, J_1= 11 Hz, J_2= 7.2 Hz; 1H, 2'-H_b), 3.40 (t, J= 7 Hz; 1H, 1'-H), 3.12 - 2.76 (m; 3H), 1.95 (s; 3H, $COCH_3$), 1.84 (br s; ca. 1H, OH), 1.44 u. 1.35 (2 x s; je 3H, 4'-H_3, 5'-H_3), 1.30 u. 1.27 (2 x s; zus. 6H).
^{13}C-NMR (22.5 MHz): δ = 171.0 ($COCH_3$), 135.0 (C-7a), 129.3 (C-5), 128.7 (C-3a), 123.3, 122.7 u. 119.1 (C-6, C-2, C-4), 113.6 (C-3), 111.2 (C-7), 72.7 (C-3'), 65.4 (C-2'), 65.1 (C-2"), 58.6 (C-3"), 46.4 (C-1'), 35.6 (C-1"), 28.4 und 28.2 (C-4', C-5'), 24.9 (C-4"), 21.0 ($CO\underline{C}H_3$), 19.0 (C-5").
MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 345 (3, M^+), 228 (19), 227 (100), 215 (28), 214 (35), 212 (28), 198 (20), 184 (16), 173 (17), 172 (33), 169 (15), 156 (48), 143 (15), 59 (11), 43 (17).

Hydrolyse von 3,6-Hexalobin C (**33**) zu **84** und **85**

89 mg (0.31 mmol) **33** wurden in einem Gemisch aus 5 ml Aceton und 2 ml Wasser gelöst und mit 6 mg (0.67 mmol) Oxalsäure versetzt. Nach 40 min (DC-Kontrolle auf etwa 50proz. Umsatz) wurde durch Zugabe von 2proz. wäßriger Kaliumcarbonatlösung neutralisiert und das Aceton i. Vak. abgezogen. Anschließend verdünnte man den Rück-

stand mit 10 ml Wasser und schüttelte die Lösung mit $CHCl_3$ aus. Die vereinigten $CHCl_3$-Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt. Das so erhaltene Produktgemisch (79 mg) wurde durch SC an SiO_2 (7 g; Elutionsmittel: Pe/Ee, 35/65) in zwei Fraktionen aufgetrennt:

Fraktion 1 (37 mg) enthielt überwiegend nicht umgesetztes **33**.

Fraktion 2 (25 mg) bestand aus einem Gemisch von **84** und **85**, das sich allerdings durch DC (SiO_2, Alox; diverse Fließmittelsysteme) nicht trennen ließ (auch keinerlei Antrennung bei Mehrfachentwicklung). Das Produktverhältnis (**84**/**85** = ca. 2:1) wurde anhand des ^{13}C-NMR-Spektrums und durch analytische HPLC (s. u.) ermittelt.

HPLC-Trennung von **84** und **85**

Zur Trennung von **84** und **85** wurde NUCLEOSIL® 10 NH_2 (Fa. MACHEREY-NAGEL) mit Elutionsmittel t-Bme/Methanol (98.5 : 1.5) verwendet; Detektion: UV bei 230 nm.

Säule I (analytisch): Durchmesser: 4 mm, Länge: 25 cm.
Säule II (semipräparativ): Durchmesser: 8 mm, Länge: 25 cm.

Im semipräparativen Maßstab (Lösung: 16 mg in 6 ml, Injektion: je 50 µl) war eine Grundlinientrennung nicht möglich. Es wurden drei Fraktionen geschnitten: Fraktion 1 (5 mg) = **84**; Fraktion 2 (4 mg) = Gemisch aus **84**/**85** im Verhältnis 1:1; Fraktion 3 (2 mg) = **85** (mit ca. 10 % **84**).

(2'S,2"S)-3-(2,3-Dihydroxy-3-methylbutyl)-6-(3-methyl-2,3-epoxybutyl)indol (**84**)

Reinigung der Fraktion 1 durch SC an SiO_2 (2 g; Elutionsmittel: Pe/Ee, 3:7) ergab 3 mg **84** als farbloses Öl.
DC: R_F = 0.24 (Lm 3); Ce-IV: blaßbraun (nach 24 h: violett); Anisaldehyd: blauviolett (spontan: rot).
HPLC: t_R (Säule I; Fluß: 1 ml/min) = 21.5 min;
t_R (Säule II; Fluß: 4 ml/min) = 12.2 min.

CD (in DMSO/$Mo_2(OAc)_4$): positives CD-Maximum bei 320 nm.
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.4 MHz): Tab. 15, S. 92.

(2'S,2"S)-6-(2,3-Dihydroxy-3-methylbutyl)-3-(3-methyl-2,3-epoxybutyl)indol (**85**)

Reinigung der Fraktion 3 durch SC an SiO_2 (2 g; Elutionsmittel: Pe/Ee, 3:7) ergab 1 mg **85** als farbloses Öl.
DC: R_F = 0.24 (Lm 3); Anisaldehyd: blauviolett.
HPLC: t_R (Säule I; Fluß: 1 ml/min) = 25 min;
t_R (Säule II; Fluß: 4 ml/min) = 13.4 min.
CD (in DMSO/$Mo_2(OAc)_4$): positives CD-Maximum bei 315 nm.
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 22.5 MHz): Tab. 15, S. 92 (Daten aus dem Spektrum des Gemisches von **84** u. **85**.

3.2.6. Untersuchung des Fettsäuregehaltes im Petroletherextrakt

300 mg Petroletherextrakt H.c.III.PE wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit einem Überschuß etherischer Diazomethanlösung (hergestellt nach Lit. [264]) aus N-Nitrosomethylharnstoff) versetzt. Nach 3stünd. Stehen bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde durch GC untersucht (GC-Bedingungen s. S. 251). Durch direkten Vergleich mit Referenzgemischen konnten die Methylester folgender Fettsäuren nachgewiesen werden: Palmitinsäure (20 %), Ölsäure (25 %), Linolsäure (20 %), $C_{18:3}$- und/oder $C_{20:1}$-Fettsäure (10 %).
In entsprechender Weise wurden 100 mg der Fraktion H.c.III.PE.1 (s. S. 258) umgesetzt und durch GC analysiert. Man fand die gleichen Methylester in etwas anderen Mengenverhältnissen: Palmitinsäure (14 %), Ölsäure (25 %), Linolsäure (23 %), $C_{18:3}$ und/oder $C_{20:1}$-Fettsäure (18 %).
Bei GC-Untersuchung des unbehandelten Petroletherextrakts unter den gleichen Bedingungen waren keine GC-flüchtigen Verbindungen nachweisbar.

3.3. Hexalobus monopetalus

3.3.1. Pflanzenmaterial

Das untersuchte Pflanzenmaterial (Stammrinde von H. monopetalus) wurde von Herrn A.A. ENTI im März 1985 bei Akosombo in Ghana gesammelt und an der Luft getrocknet (FE-2315, Herbarium-Nr. 8509 im Institut für Pharmazeutische Chemie, Erlangen).

3.3.2. Herstellung des Petroletherextrakts

280 g gemahlene Stammrinde wurden mit 3 l Petrolether bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß perkoliert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer bei 280 HPa (Badtemp. 45°C) abdestilliert. Man erhielt 1.5 g öligen Rückstand (= Extrakt H.m.PE).

3.3.3. Chromatographische Trennung des Petroletherextrakts

Die am Petroletherextrakt H.m.PE. durchgeführten Trennungen sind in Tab. 29 (s. folgende Seite) zusammengefaßt (s. auch Erläuterungen zu Tab. 28., S. 152).

3.3.4. Beschreibung der isolierten Verbindungen

3,6-Hexalobin A (26)

Herkunft: Fraktion H.m.PE.1.2 (225 mg).
Identisch mit der aus H. crispiflorus isolierten Verbindung; Daten s. S. 260.

3,6-Hexalobin B (34)

Herkunft: Fraktion H.m.PE.2.2 (220 mg).
Identisch mit der aus H. crispiflorus isolierten Verbindung; Daten s. S. 260.

3,6-Hexalobin C (33)

Herkunft: Fraktion H.m.PE.4.2 (9 mg).
Identisch mit der aus H. crispiflorus isolierten Verbindung; Daten s. S. 261.
Durch analoge Aufarbeitung von 1.9 kg Stammrinde, die 13.8 g Petroletherextrakt H.m.PE ergab, erhielten wir weitere 89 mg 33.

Tab. 29. Auftrennung des Petroletherextrakts von H. monopetalus

eingesetzte Fraktion	Adsorbens	Elutionsmittel	Säulen-parameter	erhaltene Fraktion
H.m.PE 1.5 g	Alox (n) 135 g	Pe/Ee 7:3	D 2.5 cm L 20 cm	1 (510 mg) 2 (380 mg) 3 (65 mg)* 4 (70 mg)
		Ee		5 (100 mg)*
H.m.PE.1 510 mg	Kieselgel 50 g	Pe/Ee 7:3	D 2.5 cm L 24 cm	1 (235 mg)* 2 (265 mg) 3 (20 mg)*
H.m.PE.1.2 2 x 130 mg	PVA-500 je 13 g	M	D 1 cm L 38 cm	1 (225 mg)
H.m.PE.2 380 mg	Kieselgel 45 g	Pe/Ee 85:15	D 2.5 cm L 21 cm	1 (15 mg)* 2 (275 mg) 3 (50 mg)*
H.m.PE.2.2 2 x 135 mg	PVA-500 je 13 g	M	D 1 cm L 38 cm	1 (220 mg)
H.m.PE.4 70 mg	Trennung über die Löslichkeit in Methanol		schwerlösl. leichtlösl.	1 (50 mg)* 2 (20 mg)
H.m.PE.4.2 20 mg	PVA-500 13 g	M	D 1 cm L 38 cm	1 (7 mg)* 2 (9 mg)

3.4. Annonidium mannii

3.4.1. Pflanzenmaterial

Das untersuchte Pflanzenmaterial (Stammrinde von A. mannii) wurde von Herrn A.A. ENTI (FORESTRY ENTERPRISES, Accra, Ghana) im November 1984 im Bobiri Forest Reserve (bei Kumasi, Ghana) gesammelt (FE-2257, Herbarium-Nr. 84-7 und 8420).

3.4.2. Herstellung des Petroletherextrakts

2.0 kg gemahlene Stammrinde wurden bei 20°C mit 35 l Petrolether perkoliert. Das Lösungsmittel wurde am Rotavapor unter vermindertem Druck (220 HPa, Badtemp. 40-50°C) abdestilliert. Nach dem Einengen auf etwa 300 ml bildete sich ein Kristallisat (7.5 g), das durch Filtration abgetrennt wurde. Aus dem Filtrat erhielt man 6 g öligen Rückstand (= Extrakt A.m.PE).

3.4.3. Chromatographische Trennung des Petroletherextrakts

Die Daten der zur Isolierung der nachstehend beschriebenen Inhaltsstoffe durchgeführten Säulenchromatographien sind in Tab. 30 (s. folgende Seite) zusammengefaßt (s. auch Erläuterungen auf S. 252).

3.4.4. Beschreibung der isolierten Verbindungen

Polycarpol (**14**)

Der Hauptinhaltsstoff **14** fiel bereits beim Einengen des Petroletherextrakts aus (7.5 g). **14** war auch in Fraktion A.m.PE.12.1 (330 mg) enthalten. Durch Kristallisation aus Methanol erhielt man feine farblose Nadeln.
Schmp. 172-174°C (Lit. [48]: Schmp. 173-174°C).
$[\alpha]_D^{20}$ = +93° (c = 1.0) (Lit. [48]: $[\alpha]_D$ = +90°).

weitere Daten auf S. 298.

Tab. 30. Auftrennung des Petroletherextrakts von A. mannii

eingesetzte Fraktion	Adsorbens	Elutionsmittel	Säulenparameter	erhaltene Fraktionen
A.m.PE 5 g	Kieselgel 500 g	Pe/Ee 9:1	D 5.5 cm L 58 cm	1 (375 mg)*, 2 (1.01 g)*, 3 (348 mg), 4 (59 mg), 5 (93 mg)*, 6 (220 mg),
		Pe/Ee 8:2		7 (252 mg)*, 8 (244 mg), 9 (53 mg)*, 10 (135 mg), 11 (110 mg)*, 12 (410 mg),
		Pe/Ee 7:3		13 (112 mg)*, 14 (62 mg), 15 (194 mg)*, 16 (248 mg)*, 17 (164 mg)*, 18 (263 mg)*,
		Ee		19 (548 mg)*
A.m.PE.3 3 x 115 mg	PVA-500 je 15 g	E	D 1 cm L 38 cm	1 (70 mg)* 2 (240 mg) = **111**
A.m.PE.4 59 mg	PVA-500 13 g	M	D 1 cm L 38 cm	1 (37 mg)*, 2 (4 mg)*, 3 (4 mg) = **113**
A.m.PE.6 2 x 110 mg	PVA-500 je 13 g	M	D 1 cm L 38 cm	1 (30 mg)*, 2 (100 mg)*, 3 (38 mg) = **115**
A.m.PE.8 2 x 120 mg	PVA-500 je 13 g	M	D 1 cm L 38 cm	1 (109 mg)*, 2 (23 mg)*, 2 (54 mg) = **119**
A.m.PE.10 2 x 67 mg	PVA-500 je 13 g	M	D 1 cm L 38 cm	1 (90 mg)* 2 (11 mg) = **117** 3 (5 mg)*, 4 (1.5 mg)*
A.m.PE.12 65 mg [a)]	PVA-500 13 g	M	D 1 cm L 38 cm	1 (40 mg), 2 (10 mg)* 3 (7 mg) = **124**
A.m.PE.14 53 mg	PVA-500 15 g	E	D 1 cm L 38 cm	1 (35 mg)* 2 (3 mg) = **127**

a : A.m.PE.12 bestand überwiegend (290 mg) aus dem in Methanol schwerlöslichen **14**, das auch in A.m.PE.12.1 anfiel.

Daten von Polycarpol (**14**), Fortsetzung

IR (KBr): 3390 cm^{-1} (breit, OH).
UV: λ_{max} (lg ε) = 236 (4.16), 244 (4.23), 252 nm (4.06).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): Abb. 43, S. 122.
^{13}C-NMR ([D_6]DMSO, 22.5 MHz): δ = 146.0, 140.8, 130.1, 124.7, 120.8, 115.0, 76.7, 72.3, 51.3, 48.7, 48.1, 43.5, 38.2, 37.9, 36.9, 35.9, 35.4, 35.2, 28.2, 27.4, 25.3, 24.2, 22.4, 18.2, 17.3, 15.9, 15.7.
MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 441 (24), 440 (100, M^+), 407 (10), 227 (10), 185 (11), 173 (11), 159 (18), 157 (17), 147 (10), 145 (18), 143 (10), 133 (16), 132 (16), 123 (10), 121 (12), 119 (24), 109 (21), 107 (15), 105 (15), 95 (18), 83 (14), 69 (85), 55 (34), 43 (41).
MS-Hochauflösung (MAT 311 A):
$C_{30}H_{48}O_2$ Ber. 440.3654 Gef. 440.3656

7-(3-Methyl-2-butenyl)indol (**111**)

Herkunft: A.m.PE.3.2 (240 mg).
DC: R_F = 0.37 (Pe/Ee, 9:1); Ce-IV: graubraun;
Anisaldehyd: rotbraun (spontan: orange).
Farblose Kristalle; Schmp.: 43-44°C (Lit.[128]: Schmp. 20°C).
IR (KBr) : 3390 (NH), 1435, 792, 728 cm^{-1}.
UV: λ_{max} (lg ε) = 219 (4.59), 270 (3.87), 288 nm (3.68).
^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 8.12 (br s; 1H, NH), 7.51 (m; 1H, 4-H), 7.18 (dd, J_1= 3.2 Hz, J_2= 2.5 Hz; 1H, 2-H), 7.02 (m; 2H, 5-H and 6-H), 6.56 (dd, J_1= 3.2 Hz, J_2= 2.2 Hz; 1H, 3-H), 5.42 (tqq, J_1= 7.1 Hz, J_2= J_3= 1.5 Hz; 1H, =CH-CH_2), 3.57 (br d, J = 7 Hz; 2H, =CH-CH_2), 1.81 and 1.78 (2 x s; 6H, =C(CH_3)$_2$);
s. auch Abb. 44, S. 123.
^{13}C-NMR (22.5 MHz): δ = 135.0 (s; C-7a), 133.1 (s; C-3'), 127.8 (s; C-3a), 123.9 (s; C-7), 123.8 (d; C-2), 122.1 (d; C-2'), 121.3, 119.9 and 118.6 (3 x d; C-6, C-5, C-4),

102.8 (d; C-3), 30.5 (t; C-1'), 25.6 (q; C-4'), 17.8 (q; C-5');
s. auch Abb. 46, S. 125.
MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 185 (100, M^+), 170 (99), 155 (22), 130 (77), 117 (29);
s. auch Abb. 45, S. 124.

Katalytische Hydrierung von **111** zum Dihydroprodukt **112**

30 mg **111** wurden in 4 ml Ethanol unter Standardbedingungen mit PtO_2/H_2 hydriert. Das einheitliche Produkt **112** fiel als farbloses Öl an, welches bei etwa 0°C kristallisierte.
DC: R_F = 0.42 (Pe/Ee, 9:1); Ce-IV: rotbraun;
Anisaldehyd: braunorange (spontan: orange).
^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 7.93 (br s; 1H, NH), 7.45 (m; 1H, 4-H), 7.14 - 6.95 (m; 3H, 2-H, 5-H und 6-H), 6.53 (dd, J_1= 3.2 Hz, J_2= 2 Hz; 1H, 3-H), 2.79 (m; 2H), 1.71 - 1.42 (m; 3H), 0.97 (d, J= 5.6 Hz; 6H).
^{13}C-NMR (22.5 MHz): δ = 134.9 (s; C-7a), 127.7 (s; C-3a), 125.2 (s; C-7), 123.6 (d; C-2), 121.2, 120.0 und 118.6 (3 x d; C-6, C-5, C-4), 103.0 (d; C-3), 38.7 (t; C-2'), 29.0 (t, C-1'), 28.0 (d; C-3'), 22.5 (q; C-4', C-5').
MS (Finnigan 4000, Einlaßsystem GC): m/z (rel. Int.) = 188 (5), 187 (39, M^+), 132 (9), 131 (100), 130 (99), 117 (6), 103 (6), 77 (8);
GC-Bedingungen: Temperaturprogramm 100-250°C, 15°C/min;
T_D = 160°C.

7-(3-Methyl-1,3-butadienyl)indol (**113**)

Herkunft: A.m.PE.4.3 (4 mg).
DC: R_F = 0.31 (Pe/Ee, 9:1); Ce-IV: rotbraun;
Anisaldehyd: blaßviolett (spontan: schwach orange).
farblose Kristalle; Schmp.: 83-85°C.
UV: λ_{max} = 258, 326 nm;
Fluoreszenzspektrum: Emissionsmaximum bei 402 nm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): Abb. 47, S. 127.
MS (Finnigan 4500; Einlaßsystem GC): Abb. 48, S. 126.;
GC-Bedingungen: Temperaturprogramm 100-280 °C, 12 °C/min;
T_D = 160 °C.

Annonidin A (= 3-[1-(7-Indolyl)-3-methyl-2-butenyl]-7-(3-methyl-2-butenyl)indol, **115**)

Herkunft: A.m.PE.6.3 (38 mg).
DC: R_F = 0.23 (Pe/Ee, 9:1); Ce-IV: braun (nach 24 h: rot);
Anisaldehyd: rotbraun (spontan: orangerot).
Farblose Nadeln aus Petrolether; Schmp.: 106-108 °C;
$[\alpha]_D^{20}$ = ± 0° (c = 1.0).
IR (KBr): 3410 cm^{-1} (NH).
UV: λ_{max} (lg ε) = 221 (4.85), 280 (4.20), 289 nm (Sch 4.12).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8.00 (br s; 1H, NH), 7.95 (br s; 1H, NH), 7.53 (d, J = 7.8 Hz; 1H, 4"-H), 7.29 (d, J = 7.3 Hz; 1H, 4-H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz; 1H, 6"-H), 7.07 (t, J = 7.5 Hz; 1H, 5"-H), 7.02 (dd, J_1= 3.2 Hz, J_2= 2.4 Hz; 1H, 2"-H), 6.99 - 6.94 (m; 2H, 5-H und 6-H); 6.83 (dd, J_1= 2.4 Hz, J_2= 1 Hz; 1H, 2-H), 6.49 (dd, J_1= 3.2 Hz, J_2= 2.2 Hz; 1H, 3"-H), 5.76 (dqq, J_1= 9.3 Hz, J_2= J_3= 1.4 Hz; 1H, =CH-CH), 5.41 (tqq, J_1= 7.1 Hz, J_2= J_3= 1.4 Hz; 1H, =CH-CH_2), 5.38 (d, J = 9.3 Hz; 1H, =CH-CH), 3.55 (d, J = 7.1 Hz; 2H, =CH-CH_2), 1.82 und 1.80 (2 x s; 9H, =C-CH_3), 1.77 (s; 3H, =C-CH_3);
s. auch Abb. 52, S. 131;
($CDCl_3$, 90 MHz): Abb. 51, S. 130.
^{1}H-NMR-Messung (400 MHz) in Gegenwart von chiralem Solvatisierungsreagenz: Die Probe (4 mg **115** in 1 ml $CDCl_3$) wurde portionsweise mit (S)-2,2,2-Trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol (**128**, Fa. ALDRICH) versetzt. Nach Zugabe von 90 mg **128** war eine Signalverdopplung nachweisbar; die beobachtbaren Unterschiede bei den chemischen Verschiebungen waren allerdings nur sehr gering ($\Delta\delta$ < 0.01 ppm).

^{13}C-NMR (22.5 MHz): δ = 136.0 (s; C-7a), 134.7 (s; C-7a"), 133.2 (s; C-3'), 132.4 (s; C-3'"), 128.2, 127.1 und 126.9 (3 x s; C-7", C-3a, C-3a"), 126.5 (d; C-2'"), 124.0 (s; C-7), 123.6 (d; C-2"), 122.1 (d; C-2'), 121.8, 121.7, 121.0, 119.9, 119.7 und 118.9 (6 x d), 118.9 (s; C-3), 117.7 (d), 102.5 (d; C-3"), 38.9 (d; C-1'"), 30.6 (t; C-1'), 25.7 (q; C-4' und C-4'"), 18.1 und 17.9 (2 x q; C-5', C-5'");
s. auch Abb. 53, S. 132.

MS (Finnigan 4000): Abb. 50, S. 129.

MS-Hochauflösung (MAT 311 A):

$C_{26}H_{28}N_2$ Ber. 368.2252 Gef. 368.2253

Annonidin B (= 3-[1-(3-Indolyl)-3-methyl-2-butenyl]-7-(3-methyl-2-butenyl)indol, **117**)

Herkunft: A.m.PE.10.2 (11 mg).

DC: R_F = 0.13 (Pe/Ee, 9:1); Ce-IV: braungelb (nach 24 h: braun); Anisaldehyd: dunkelbraun (spontan: orangegelb).

Farbloses Öl.

UV: λ_{max} (lg ε) = 226 (4.83), 283 (4.13), 291 nm (Sch 4.08).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.86 (br s; 1H, NH), 7.83 (br s; 1H, NH), 7.53 (d, J = 7.6 Hz; 1H, 4"-H), 7.40 (m; 1H, 4-H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz; 1H, 7"-H), 7.15 (m; 1H, 6"-H oder 5"-H), 7.03 (m; 1H, 5"-H oder 6"-H), 6.97 (m; 2H, 5-H und 6-H), 6.88 und 6.86 (2 x dd, J_1= 2.2 Hz, J_2= 0.8 Hz; 2H, 2-H und 2"-H), 5.71 (dqq, J_1= 9.5 Hz, J_2= J_3= 1.5 Hz; 1H, =CH-CH), 5.41 (tqq, J_1= 7.1 Hz, J_2= J_3= 1.5 Hz; 1H, =CH-CH_2), 5.35 (d, J = 9.5 Hz; 1H, =CH-CH), 3.54 (d, J = 7.1 Hz, 2H, =CH-CH_2), 1.86 (d, J = 1.2 Hz; 3H, =C-CH_3), 1.80 (br s; 3H, =C-CH_3), 1.77 und 1.76 (2 x d, J = 1.2 Hz; 6H, =C-CH_3);
s. auch Abb. 55, S. 135;
($CDCl_3$, 90 MHz): Abb. 54, S. 134.

^{13}C-NMR (22.5 MHz): δ = 136.8 und 136.0 (2 x s; C-7a, C-7a"),

133.0 (s; C-3'), 130.6 (s; C-3‴), 128.0, 127.1 und 127.0 (2 x s; C-3a, C-3a"), 123.8 (s; C-7), 122.4 , 121.9, 121.7, 121.6, 121.3, 120.3 und 120.0 (2 x s; C-3, C-3"), 120.0, 119.2, 119.0, 118.0, 111.0 (C-7"), 33.4 (C-1‴); 30.7 (C-1'), 25.7 (C-4' und C-4‴), 18.0 und 17.9 (C-5', C-5‴).

MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 369 (30), 368 (100, M^+), 367 (19), 354 (12), 353 (47), 313 (18), 182 (10), 168 (15).

Annonidin C (= (E)-3-[3-(7-Indolyl)-1,1-dimethyl-2-propenyl]-7-(3-methyl-2-butenyl)indol, **119**)

Herkunft: A.m.PE.8.3 (54 mg).

DC: R_F = 0.19 (Pe/Ee, 9:1); Ce-IV: graugrün (nach 24 h: rot); Anisaldehyd: rotbraun (spontan: rot).

Farbloses Öl.

UV: λ_{max} (lg ε) = 224 (4.77), 238 (Sch 4.51), 292 (4.22), 310 nm (Sch 4.13).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8.16 (br s; 1H, NH), 7.99 (br s; 1H, NH), 7.65 (m; 1H, 4-H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz; 1H, 4-H"), 7.19 (d, J = 7.3 Hz; 1H, 6"-H), 7.08 (m; 3H), 6.99 (m; 2H), 6.67 und 6.55 (AB-System, J = 16.4 Hz; 2H, trans - CH=CH), 6.52 (dd, J_1= 3.2 Hz, J_2= 2.2 Hz; 1H, 3"-H), 5.44 (tqq, J_1= 7.1 Hz, J_2= J_3= 1.5 Hz; 1H, =CH-CH_2), 3.58 (d, J = 7.1 Hz; 2H, =CH-CH_2), 1.83 und 1.79 (2 x s; 6H, =C(CH_3)$_2$), 1.66 (s; 6H, >C(CH_3)$_2$); ($CDCl_3$, 90 MHz): Abb. 56, S. 137.

^{13}C-NMR (22.5 MHz): δ = 141.4 (d; C-2‴), 136.4 (s; C-7a), 133.7 (s; C-7a"), 133.2 (s; C-3'), 128.3 und 126.1 (2 x s; C-3a, C-3a"), 124.4 und 124.2 (2 x s; C-7, C-3 o. C-7"), 123.9 (d), 122.8 (d), 122.2 (d), 122.0 (s; C-7" oder C-3), 121.3 (d), 120.0 (3 x d), 119.4 (2 x d), 119.3 (d), 102.9 (d; C-3"), 37.6 (s; C-3‴), 30.7 (t; C-1'), 28.8 (q; C-4‴ und C-5‴), 25.6 (q; C-4'), 17.9 (q; C-5'); s. auch Abb. 57, S. 138.

MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 369 (27), 368 (100, M^+), 354 (10), 353 (47), 297 (10), 283 (10), 269 (12), 236 (13), 184 (14), 182 (11), 170 (14), 169 (19), 168 (68), 167 (20), 156 (14), 154 (11), 149 (11), 141 (11), 130 (12).

MS-Hochauflösung (MAT 311 A):

$C_{26}H_{28}N_2$ Ber. 368.2252 Gef. 368.2251

Katalytische Hydrierung von **119** zu 3-[3-(7-Indolyl)-1,1-dimethylpropyl]-7-(3-methylbutyl)indol (**121**)

20 mg **119** wurden in 4 ml Ethanol unter Standardbedingungen mit PtO_2/H_2 hydriert. Das Rohprodukt wurde durch SC an PVA 500 (15 g, Elutionsmittel: Methanol) gereinigt. Man erhielt 15 mg **121**, das aus Petrolether kristallisierte.

Schmp.: 118-119°C.

DC: R_F = 0.26 (Pe/Ee, 9:1); Ce-IV: graubraun;
Anisaldehyd: braun (spontan: orangerot).

UV: λ_{max} (lg ε) = 219 (4.82), 280 (4.10), 288 nm (Sch 4.02).

^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 7.95 (br s; 1H, NH), 7.71 (m; 1H, 4-H), 7.40 (m; 1H, 4"-H), 7.33 - 6.83 (m; 6H), 6.71 (dd, J_1= 3.2 Hz, J_2= 2.4 Hz; 1H, 2"-H), 6.38 (dd, J_1= 3.2 Hz, J_2= 2 Hz; 1H, 3"-H), 2.86 (m, 2H), 2.63 - 2.06 (m; 4H), 1.67 (m; 3H), 1.51 (s; 6H, $\geq C(CH_3)_2$), 1.00 (d, J = 5.6 Hz; 6H, $CH(CH_3)_2$).

^{13}C-NMR (22.5 MHz): δ = 136.6 (s; C-7a), 134.5 (s; C-7a"), 127.6 u. 126.1 (2 x s; C-3a, C-3a"), 125.6 u. 125.3 (2 x s; C-7 und C-7"), 124.6 (s; C-3), 123.5, 121.4 (zwei Signale), 121.1, 119.7, 119.5, 118.7, 118.3, 102.4 (C-3"), 42.9 (C-2'"), 38.8 (C-2'), 35.5 (s; C-3'"), 29.0 (C-1'), 28.6 (C-4'" u. C-5'"), 28.1 (C-3'), 27.6 (C-1'"), 22.6 (C-4' und C-5').

MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 372 (21, M^+), 229 (32), 228 (100), 214 (5), 170 (8), 130 (29);
s. auch Abb. 58, S. 139.

Annonidin D (= (E)-3-[3-(6-Indolyl)-1,1-dimethyl-2-propenyl]-7-(3-methyl-2-butenyl)indol (**124**)

Herkunft: A.m.PE.12.3 (7 mg).

DC: R_F = 0.09 (Pe/Ee, 9:1); Ce-IV: grau (nach 24 h: violett); Anisaldehyd: braun (spontan: braunrot).

Farbloses Öl.

UV: λ_{max} (lg ε) = 225 (4.75), 238 (Sch 4.54), 247 (Sch 4.49), 292 nm (4.41).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.95 (br s; 1H, NH), 7.92 (br s; 1H, NH), 7.63 (m; 1H, 4-H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz; 1H, 4"-H), 7.23 (br s; 1H, 7"-H), 7.20 (dd, J_1= 8.3 Hz, J_2= 1.5 Hz; 1H, 5"-H), 7.11 (dd, J_1= 3.2 Hz, J_2= 2.4 Hz; 1H, 2"-H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz; 1H, 2-H), 6.97 (m; 2H, 5-H und 6-H), 6.53 (AB-System, J = 16.5 Hz; 2H, trans - CH=CH), 6.47 (ddd, J_1= 3.2 Hz, J_2= 2.2 Hz, J_3= 1 Hz; 1H, 3"-H), 5.42 (tqq, J_1= 7.1 Hz, J_2= J_3= 1.5 Hz; 1H, =CH-CH_2), 3.55 (br d, J = 7 Hz; 2H, =CH-CH_2), 1.81 und 1.77 (2 x s; 6H, =C(CH_3)$_2$), 1.62 (s; 6H, ≻C(CH_3)$_2$);
s. auch Abb. 61, S. 142;
($CDCl_3$, 90 MHz): Abb. 60, S. 141.

^{13}C-NMR (22.5 MHz): δ = 138.3 (C-2"'), 136.4 und 136.3 (2 x s; C-7a, C-7a"), 133.1 (s; C-3'), 132.5 (s; C-6"), 127.0, 127.0, 126.2 und 125.1 (3 x s; C-3a, C-3a", C-3), 124.3, 124.0 (s; C-7), 122.3 (C-2'), 121.2, 120.5, 119.9, 119.6, 119.2, 118.7, 108.8 (C-7"), 102.6 (C-3"), 37.1 (s; C-3"'), 30.7 (C-1'), 28.8 (C-4" und C-5"), 25.6 (C-4'), 17.9 (C-5').

MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 369 (29), 368 (100, M^+), 354 (14), 353 (53), 284 (10), 283 (13), 269 (18), 169 (12), 168 (33), 167 (11), 130 (8).

Katalytische Hydrierung von **124** zu 3-[3-(6-Indolyl)-1,1-dimethylpropyl]-7-(3-methylbutyl)indol (**126**)

2 mg **124** wurden in 1.5 ml Ethanol unter Standardbedingungen mit PtO_2/H_2 hydriert. Man erhielt das (im DC einheitliche) Tetrahydroprodukt **126** als farbloses Öl (2 mg).

DC: R_F = 0.14 (Pe/Ee, 9:1); Ce-IV: graugrün;
Anisaldehyd: braun (spontan: orangerot).

UV: λ_{max} (lg ε) = 221 (4.82), 281 (4.10), 291 nm (4.05).

^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 7.88 (br s; 2H, 2 x NH), 7.70 (m; 1H, 4-H), 7.48 (d, J = 8 Hz; 1H, 4"-H), 7.15 - 6.94 (m; 6H), 6.85 (dd, J_1= 8 Hz, J_2= 1.5 Hz; 1H, 5"-H), 6.46 (m; 1H, 3"-H), 2.82 (m; 2H), 2.62 - 2.06 (m; 4H), 1.66 (m; 3H), 1.50 (s; 6H, $>C(CH_3)_2$), 1.00 (d, J = 5.6 Hz; 6H, $CH(CH_3)_2$).

MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 373 (9), 372 (32, M^+), 230 (8), 229 (54), 228 (100), 214 (6), 170 (5), 130 (22).

Annonidin E (= (E)-3-[3-(7-Indolyl)-1,1-dimethyl-2-propenyl]-7-(3-methyl-2,3-epoxybutyl)indol, **127**)

Herkunft: A.m.PE.14.2 (3 mg).

Reinigung: SC an PVA-500 (15 g, Elutionsmittel: Methanol).

DC: R_F = 0.07 (Pe/Ee, 9:1); Anisaldehyd: rotbraun (spontan: rot).

Farbloses Öl.

UV: λ_{max} (lg ε) = 224 (4.83), 238 (Sch 4.53), 293 (4.27), 310 nm (Sch 4.16).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 9.07 (br s; 1H, NH), 8.19 (br s; 1H, NH), 7.69 (m; 1H, 4-H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz; 1H, 4"-H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz; 1H, 6"-H), 7.11 (m; 2H, 2-H und 2"-H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz; 1H, 5"-H), 6.97 (m; 2H, 5-H und 6-H), 6.67 und 6.56 (AB-System, J = 16.2 Hz; 2H, trans - CH=CH), 6.52 (dd, J_1= 3.2 Hz, J_2= 2.0 Hz; 1H, 3"-H), 3.24 (dd, J_1= 14.8 Hz, J_2= 1.5 Hz; 1H, $^{O}>$CH-CH_2), 3.05 (dd, J_1= 9.3 Hz, J_2= 1.5 Hz; 1H) und 2.96 (dd, J_1= 14.8 Hz, J_2= 9.3 Hz; 1H, $^{O}>$CH-CH_2), 1.66 (s; 6H,

$\geq C(C\underline{H}_3)_2$), 1.52 und 1.39 (2 x s; 6H, $^{O}\geq C(C\underline{H}_3)_2$); s. auch Abb. 63, S. 146.

^{13}C-NMR (22.5 MHz): δ = 141.6 (C-2'''), 136.8 (s; C-7a), 133.7 (s; C-7a"), 128.2 und 126.3 (2 x s; C-3a, C-3a"), 123.9 (s; C-3 oder C-7"), 123.9, 122.8, 122.0, 122.0 und 121.8 (2 x s; C-7, C-7" oder C-3), 120.7, 120.2, 120.1, 119.9, 119.4, 118.9, 102.9 (C-3"), 64.5 (C-2'), 59.8 (s; C-3'), 37.5 (s; C-3'''), 33.5 (C-1'), 28.9 (C-4''' und C-5'''), 24.7 (C-4'), 18.9 (C-5').

MS (Finnigan 4000): Abb. 62, S. 145.

MS-Hochauflösung (MAT 311 A):

$C_{26}H_{28}N_2O$ Ber. 384.2202 Gef. 384.2200

3.5. Tabernaemontana psorocarpa

3.5.1. Pflanzenmaterial

Das untersuchte Pflanzenmaterial (jeweils Stengel und Blätter) wurde von Herrn A.A. ENTI (FORESTRY ENTERPRISES, Accra, Ghana) im Regenwald bei Axim (Takoradi-Tarkwa Road, Ghana) gesammelt und identifiziert:

Lieferung I : September 1981 (FE-2100, Herbarium-Nr. 8134);
Lieferung II : August 1982 (FE-2171, Herbarium-Nr. 8214);
Lieferung III : Dezember 1984 (FE-2256, Herbarium-Nr. 8419).

Die genannten Herbariumexemplare befinden sich im Institut für Pharmazeutische Chemie, Erlangen.

3.5.2. Herstellung der Extrakte

3.5.2.1. Extrakte aus dem Pflanzenmaterial der Lieferung I

1.4 kg fein gemahlenes Pflanzenmaterial (vorwiegend dickere Stengel mit wenigen Blättern) wurden mit 15 l Methanol bei 200 HPa im Soxhlet-Extraktor (Badtemperatur: 60°C) extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. (Rotationsverdampfer) verblieben 80 g Rückstand (= Methanolextrakt T.p.-I).

Basischer Chloroform-Extrakt (T.p.-I.bC)

65 g Methanolextrakt (T.p.-I) wurden in einem Gemisch aus 750 ml Methanol und 750 ml 10proz. Essigsäure aufgenommen und zunächst 4 mal mit je 200 ml Petrolether, dann 5 mal mit je 100 ml Toluol und zweimal mit je 100 ml Cyclohexan ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden jeweils verworfen. Die wäßrige Phase wurde mit 25proz. Ammoniaklösung auf pH 10 eingestellt und 6 mal mit je 150 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen wurden zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen und nach Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. eingeengt. Man erhielt als Rückstand 2.3 g Rohbasengemisch (= T.p.-I.bC).

Ethylacetat-Extrakt (T.p.-I.EE)

15 g Methanolextrakt (T.p.-I) wurden in 300 ml Methanol/Wasser (1:1) aufgenommen und zunächst 5 mal mit je 80 ml Petrolether und dann 4 mal mit je 200 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten Ethylacetatphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt (Rückstand 1.57 g = T.p.-I.EE).

3.5.2.2. Extrakte aus dem Pflanzenmaterial der Lieferung II

1.8 kg gemahlene Stengel (Durchmesser bis 0.5 cm) wurden bei Raumtemperatur mit 8 l Methanol perkoliert. Nach Abziehen des Lösungsmittels blieben 90 g Rückstand (Methanolextrakt T.p.S-IIa). Anschließend wurde das Pflanzenmaterial im Soxhlet-Extraktor bei 240 HPa (Badtemperatur 75°C) mit 15 l Methanol extrahiert. Nach dem Einengen fielen weitere 50 g Methanolextrakt (T.p.S-IIb) als Rückstand an.

Chloroform-Fraktion T.p.S-II.C

90 g Methanolextrakt (T.p.S-IIa) wurden in einem Gemisch aus 750 ml Methanol und 750 ml Wasser aufgenommen und 5 mal mit je 200 ml Petrolether (Rückstand: 15 g Petroletherfraktion) und anschließend 6 mal mit je 200 ml Chloroform ausgeschüttelt (Rückstand: 3.6 g = T.p.S-II.C).
Der Methanolextrakt T.p.S-IIb (50 g, s. o.) wurde entsprechend aufgearbeitet. Man erhielt 1.62 g Chloroformfraktion, die auch analog zu T.p.S-II.C aufgetrennt wurde.

Glykosid-Fraktion T.p.S-II.W

Die wäßrige Phase wurde nach Einengen (i. Vak.) auf 700 ml mit 80 g Aktivkohle (medizinisch, Fa. MERCK) versetzt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Kohle abfiltriert und sukzessive mit 1.5 l Wasser, 500 ml Ethanol/Wasser (1:1) und 2 l Ethanol gewaschen. Die wäßrigen Filtrate wurden verworfen. Nach dem Einengen der ethanolischen Lösung blieben 1.38 g Rückstand (= T.p.S-II.W).

Chloroform-Fraktion T.p.B-II.C

300 g gemahlene Blätter (Lieferung II) wurden in einer Soxhlet-Apparatur unter Atmosphärendruck mit 4 l Methanol erschöpfend extrahiert. Der Extrakt wurde bei 260 HPa (Badtemp. 45-50°C) auf 300 ml eingeengt, mit 300 l Wasser verdünnt und wie oben beschrieben sukzessive mit Petrolether und Chloroform ausgeschüttelt. Aus den vereinigten Chloroformphasen erhielt man 2.9 g Rückstand (T.p.B-II.C).
Die Petroletherfraktion und die wasserlösliche Fraktion wurden nicht weiter untersucht.

3.5.2.3. Extrakte aus dem Pflanzenmaterial der Lieferung III

Aus den Stengeln (Durchmesser < 0.5 cm) bzw. Blättern der Lieferung III wurden folgende Extrakte hergestellt und untersucht:

T.p.S-IIIa.C

135 g gemahlene Stengel wurden mit 500 ml Methanol bei Raumtemperatur perkoliert. Nach Abziehen des Lösungsmittels bei 260 HPa (Badtemp. 45°C) blieben 11.5 g Methanolextrakt, aus welchem nach Ausschütteln in der oben beschriebenen Weise 450 mg Chloroformfraktion erhalten wurden.

T.p.S-IIIb.C

330 g gemahlene Stengel wurden in einer Soxhlet-Apparatur bei Normaldruck mit 4 l Methanol erschöpfend extrahiert. Aus dem so erhaltenen Methanolextrakt (Rückstand 35 g) wurden durch Ausschütteln 1.5 g Chloroformfraktion gewonnen.

T.p.S-IIIc.C

300 g gemahlene Stengel wurden bei Normaldruck mit 4 l Ethanol erschöpfend extrahiert (Soxhlet). Aus dem Ethanolextrakt (Rückstand 21 g) erhielt man 1.18 g $CHCl_3$-Fraktion.

T.p.S-IIId.C

100 g gemahlene Stengel wurden bei Raumtemperatur mit 500 ml Ethanol perkoliert. Ausschütteln in der oben beschriebenen Weise ergab 76 mg $CHCl_3$-Fraktion.

T.p.S-IIIe.C

100 g gemahlene Stengel wurden bei Raumtemperatur mit 500 ml Aceton perkoliert. Man erhielt 2 g Acetonextrakt, aus welchem in der üblichen Weise die Chloroformfraktion (120 mg) gewonnen wurde.

T..S-IIIf.C

100 g gemahlene Stengel wurden bei Raumtemperatur mit 500 ml t-Butylmethylether perkoliert. Man erhielt 1.6 g Rohextrakt, der 62 mg Chloroformfraktion ergab.

T.p.B-III.C

300 g gemahlene Blätter (Lieferung III) wurden in einer Soxhlet-Apparatur bei Normaldruck mit 4 l Methanol erschöpfend extrahiert. Nach dem Einengen bei 260 HPa (Badtemp. 45°C) auf etwa 300 ml wurde die gleiche Menge Wasser zugesetzt und die Lösung in der üblichen Weise mit Petrolether und Chloroform extrahiert. Man erhielt 2.8 g Chloroformfraktion.

3.5.3. Chromatographische Trennungen

Die zur Auftrennung der oben beschriebenen Extrakte durchgeführten Säulenchromatographien sind in Tab. 31 zusammengefaßt. Aus Platzgründen sind für die Extrakte T.p.-I.bC und Tp.S-II.C die reinen Verbindungen nicht durch die Formelnummer gekennzeichnet; diese Information kann jedoch den Abbildungen 66 und 67 (S. 164 u. 166) entnommen werden. Außerdem sind bei der Beschreibung der einzelnen Verbindungen alle wesentlichen Fraktionen unter "Herkunft" angegeben. (Allg. Anmerkungen zu Tab. 31, vgl. S. 252).

Tab. 31. Auftrennung der Extrakte aus T. psorocarpa

eingesetzte Fraktion	Adsorbens	Elutionsmittel	Säulen-parameter	erhaltene Fraktionen
T.p.-I.bC 2 x 1.15 g	LH-20 je 220 g	C/M 3:7	D 4 cm L 100 cm	1 (1.50 g)* 2 (340 mg) 3 (210 mg) 4 (140 mg) 5 (50 mg)*
I.bC.2 2 x 170 mg	Alox (b) je 17 g	C C/M 98:2 C/M 9:1	D 1 cm L 20 cm	1 (1 mg) 2 (2 mg) 3 (9 mg) 4 (60 mg)* 5 (77 mg)*
I.bC.2.1 1 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (0.5 mg)
I.bC.2.2 2 mg	Kieselgel 2 g	C/M 98:2	D 1 cm L 8 cm	1 (1 mg)
I.bC.4 2 x 105 mg	Alox (b) je 15 g	C/M 99:1 C/M 9:1	D 1 cm L 18 cm	1 (1 mg)* 2 (1 mg)* 3 (12 mg)* 4 (5 mg)* 5 (24 mg) 6 (61 mg)*
I.bC.3.5 24 mg	Kieselgel 4 g	C/M 9:1	D 1 cm L 12 cm	1 (7 mg)* 2 (3 mg)* 3 (8 mg)
I.bC.4 140 mg	Kieselgel 8 g	C/M 9:1	D 1 cm L 24 cm	1 (8 mg)* 2 (29 mg) 3 (39 mg)*
I.bC.4.2 29 mg	Alox (b) 5 g	C/M 98:2	D 1 cm L 6 cm	1 (6 mg) 2 (16 mg)*
I.bC.4.2.1 6 mg	Kieselgel 4 g	B/Ee 7:3	D 1 cm L 11 cm	1 (3 mg)

Tab. 31. Fortsetzung

eingesetzte Fraktion	Adsorbens	Elutionsmittel	Säulenparameter	erhaltene Fraktionen
T.p.-I.EE 1.57 g	LH-20 220 g	C/M 3:7	D 4 cm L 100 cm	1 (650 mg)*, 2 (260 mg)*, 3 (220 mg), 4 (180 mg)*, 5 (260 mg)*
I.EE.3 220 mg	Kieselgel 22 g	C/M 8:2	D 1.5 cm L 20 cm	1 (57 mg), 2 (54 mg)*, 3 (40 mg) = **195**
I.EE.3.1 57 mg	Alox (b) 6 g	C C/M 9:1	D 1 cm L 8 cm	1 (0.1 mg) = **143** 2 (20 mg) *
T.p.S-II.C 3.6 g	Alox (b) 100 g	C C/M 98:2 C/M 9:1	D 2.5 cm L 18 cm	1 (58 mg), 2 (216 mg), 3 (281 mg), 4 (287 mg), 5 (76 mg), 6 (254 mg)*, 7 (445 mg)*
S-II.C.2 216 mg	Kieselgel 22 g	C/M 98:2 C/M 9:1	D 1.5 cm L 22 cm	1 (23 mg), 2 (32 mg), 3 (15 mg)*, 4 (43 mg)*, 5 (12 mg), 6 (9 mg), 7 (50 mg), 8 (21 mg), 9 (5 mg)
S-II.C.2.2 32 mg	Kieselgel 4 g	Pe/Ee 85:15	D 1 cm L 10 cm	1 (3 mg) 2 (17 mg)
S-II.C.2.5 12 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (7 mg) 2 (2 mg)
S-II.C.2.6 9 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (2 mg)
S-II.C.2.7 50 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (37 mg), 2 (3 mg), 3 (3 mg)
S-II.C.2.8 14 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (4 mg) 2 (2 mg)*
S-II.C.2.9 5 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (4 mg)

Tab. 31. Fortsetzung

eingesetzte Fraktion	Adsorbens	Elutions-mittel	Säulen-parameter	erhaltene Fraktionen
S-II.C.3 281 mg	Kieselgel 28 g	C/M 98:2 C/M 9:1	D 1.5 cm L 34 cm	1 (5 mg)*, 2 (5 mg)*, 3 (22 mg)*, 4 (48 mg), 5 (30 mg), 6 (56 mg)*, 7 (14 mg)*, 8 (15 mg), 9 (13 mg), 10 (9 mg)*, 11 (16 mg)*, 12 (9 mg), 13 (21 mg)
S-II.C.3.4 48 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (5 mg)*, 2 (9 mg), 3 (11 mg)
S-II.C.3.5 30 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (5 mg)*, 2 (5 mg), 3 (4 mg), 4 (4 mg), 5 (2 mg)*
S-II.C.3.8 15 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (2 mg)* 2 (1 mg)
S-II.C.3.9 13 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (4 mg) 2 (1 mg)*
S-II.C.3.12 9 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (1 mg)* 2 (3 mg)
S-II.C.3.12.2 3 mg	Kieselgel 1 g	Ch/E 9:1 NH_3 gesätt.	D 1 cm L 3 cm	1 (2 mg) 2 (0.5 mg)
S-II.C.3.13 21 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (2 mg)*, 2 (6 mg), 3 (8 mg)
S-II.C.4 287 mg	Kieselgel 29 g	C/M 95:5 C/M 9:1	D 2.5 cm 1 13 cm	1 (140 mg)*, 2 (93 mg), 3 (20 mg), 4 (13 mg)*
S-II.C.4.2 93 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (5 mg)*, 2 (4.5 mg), 3 (50 mg)
S-II.C.4.3 20 mg	PVA-500 12 g	M	D 1 cm L 35 cm	1 (2 mg)*, 2 (4 mg), 3 (3 mg)

Tab. 31. Fortsetzung

eingesetzte Fraktion	Adsorbens	Elutions-mittel	Säulen-parameter	erhaltene Fraktionen
S-II.C.5 76 mg	PVA-500 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (35 mg)*, 2 (6 mg)*, 3 (12 mg), 4 (8 mg)*
S-II.C.5.3 12 mg	Kieselgel 2 g	C/M 95:5	D 1 cm L 6 cm	1 (5 mg)* 2 (4 mg)
T.p.B-II.C 2.9 g	Alox (n) 120 g	C C/M 98:2 M	D 2.5 cm L 22 cm	1 (1 mg)*, 2 (38 mg), 3 (19 mg), 4 (280 mg)*, 5 (264 mg), 6 (490 mg)*
B-II.C.2 38 mg	PVA-500 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (15 mg) = **158** 2 (6 mg) = **159**
B-II.C.3 19 mg	PVA-500 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (15 mg) = **146**
B-II.C.5 264 mg	Kieselgel 15 g	C/M 95:5	D 1 cm L 38 cm	1 (170 mg)* 2 (43 mg)
B-II.C.5.2 43 mg	PVA-500 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (15 mg) = **173**
T.p.S-II.W 1.38 g	DCCC s. S. 24	C/M/Ip/W 9:12:1:8	ob. Phase= mob. Phase	1 (303 mg)*, 2 (243 mg), 3 (276 mg)*, 4 (320 mg)*, 4 (150 mg) = **195**
S-II.W.2 210 mg	Kieselgel 21 g	C/M 7:3	D 2.5 cm L 12 cm	1 (120 mg) = **197** 2 (30 mg)*
T.p.S-IIIa.C 420 mg	Alox (b) 33 g	C	D 1 cm L 40 cm	1 (9 mg) = **143** 2 (38 mg), 3 (16 mg) 4 (76 mg)
S-IIIa.C.2 38 mg	PVA-500 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (17 mg) = **146** 2 (3 mg) = **158** 3 (1 mg)*
S-IIIa.C.3 16 mg	PVA-500 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (5 mg) = **155** 2 (4 mg)*

Tab. 31. Fortsetzung

eingesetzte Fraktion	Adsorbens	Elutions-mittel	Säulen-parameter	erhaltene Fraktionen
S-IIIa.C.4 76 mg	Alox (b) 6 g	t-Bme	D 1 cm L 8 cm	1 (6 mg) = 185
T.p.S-IIIb.C 1.5 g	Alox (n) 95 g	C	D 2.5 cm L 18 cm	1 (27 mg) = 143 2 (45 mg) 3 (57 mg) = 146 4 (100 mg)*
S-IIIb.C.2 45 mg	PVA-500 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (1 mg)* 2 (10 mg) = 158 3 (12 mg) = 159 4 (3 mg)* 5 (2 mg) = 144
T.p.S-IIIc.C 1.18 g	Alox (n) 70 g	C	D 2.5 cm L 13 cm	1 (21 mg) = 143 2 (75 mg) 3 (14 mg) = 146
S-IIIc.C.2 75 mg	PVA-500 12 g	E	D 1 cm L 35 cm	1 (2 mg)* 2 (18 mg) 3 (4 mg) = 163 4 (6 mg)* 5 (29 mg) = 143/144
S-IIIc.C.2.2 18 mg	PVA-500 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (5 mg) = 162 2 (9 mg) = 163
T.p.S-IIId.C 76 mg	Alox (b) 15 g	C	D 1 cm L 18 cm	1 (1 mg) = 162 2 (3 mg) = 146
T.p.S-IIIe.C 120 mg	Alox (b) 33 g	C	D 1 cm L 40 cm	1 (4 mg) = 146 2 (2 mg) = 155
T.p.S-IIIf.C 62 mg	Alox (n) 12 g	C	D 1 cm L 15 cm	1 (1 mg) = 146 2 (0.5 mg) = 155

Tab. 31. Fortsetzung

eingesetzte Fraktion	Adsorbens	Elutions-mittel	Säulen-parameter	erhaltene Fraktionen
T.p.B-III.C. 2 x 1.4 g	Alox (n) je 100 g	C C/M 9:1 M	D 2.5 cm L 18 cm	1 (150 mg)*, 2 (125 mg), 3 (110 mg), 4 (250 mg)*, 5 (500 mg), 6 (520 mg)*
B-III.C.2 3 x 40 mg	PVA-500 je 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (50 mg) = **158** 2 (38 mg) = **159**
B-III.C.3 2 x 55 mg	PVA-500 je 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (100 mg) = **146**
B-III.C.5 150 mg	Alox (n) 10 g	t-Bme	D 1 cm L 10 cm	1 (8 mg)*, 2 (13 mg), 3 (36 mg)*
B-III.C.5.3 13 mg	PVA-500 15 g	M	D 1 cm L 40 cm	1 (8 mg) = **185**

3.5.4. Beschreibung der isolierten Verbindungen

1,2,14,15-Tetradehydroaspidospermidin (**146**)

Herkunft: I.bC.2.2 (1 mg); S-II.C.2.6.1 (2 mg), S-II.C.2.7.1 (37 mg), B-II.C.3.1 (15 mg); S-IIIa.C.2.1 (17 mg), B-III.C.3 (100 mg).

Reinigung: SC an Alox (b), Elutionsmittel: 1,2-Dichlormethan.

DC: R_F = 0.48 (Lm 4); Ce-IV: orange (verblaßend).

Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ = -180° (c = 0.95 in Chloroform); $[\alpha]_D^{20}$ = -166° (c = 0.91 in Ethanol) (Lit. [160]: $[\alpha]_D$ = -142°).

IR (Film): 2980, 1575, 1250, 775, 755 cm^{-1}.

UV: λ_{max} (lg ε) = 217 (Sch), 222 (4.34), 228 (Sch), 262 nm (3.73).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): Abb. 69, S. 169 u. Tab. 21, S. 170.

^{13}C-NMR (22.5 MHz): δ = 189.7 (C-2), 154.2 (C-13), 147.2 (C-8), 134.0 (C-15), 127.4 (C-11), 125.0 (C-10), 124.3 (C-14),

120.9 (C-12), 119.8 (C-9), 72.9 (C-21), 60.7 (C-7), 53.2 (C-5), 51.3 (C-3), 40.1 (C-20), 35.5 (C-6), 29.9 (C-17), 27.3 (C-19), 24.4 (C-16), 7.9 (C-18); die Zuordnungen erfolgten anhand eines ^{1}J-^{13}C,^{1}H-Korrelationsspektrums aufgenommen auf JEOL GX 400.

MS (Finnigan 4000): Abb. 68, S. 168.

MS-Hochauflösung (MAT 311 A):

$C_{19}H_{22}N_2$ Ber. 278.1783 Gef. 278.1785

Reduktion von **146** mit $LiAlH_4$ zum Dihydroprodukt **148**

In Anlehnung an Lit. [158] wurde eine Lösung von 20 mg **146** in 15 ml wasserfreiem Ether mit 150 mg $LiAlH_4$ versetzt und 30 min am Rückfluß gekocht. Anschließend gab man sukzessive 5 ml Essigester und 10 ml Wasser zu und extrahierte die wäßrige Lösung mit Ether. Die vereinigten Etherphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt (15 mg) wurde durch SC an Aluminiumoxid (basisch, 3g; Elutionsmittel: Chloroform) gereinigt. Man erhielt 10 mg **148** als farbloses Öl.

DC: R_F = 0.39 (Lm 4); Ce-IV: rot (nach orange übergehend).

UV: λ_{max} = 244, 296 nm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3/D_2O$, 250 MHz): δ = 7.12 (br d, J= 7.7 Hz; 1H), 7.04 (t, J_1= 7.7 Hz, J_2= 1.4 Hz; 1H), 6.74 (t, J_1= 7.7 Hz, J_2= 1.1 Hz; 1H), 6.66 (br d, J= 7.7 Hz; 1H), 5.69 (ddd, J_1= 10 Hz, J_2= 4.7 Hz, J_3= 1.8 Hz; 1H, 14-H), 5.53 (dm, J_1= 10 Hz; 1H, 15-H), 3.56 - 3.20 (m; 3H), 2.78 (dm, J_1= 15.4 Hz, 1H), 2.64 (br s; 1H, 21-H), 2.35 (m; 2H), 1.74 - 1.53 (m; 3H), 1.45 - 1.11 (m; 4H), 0.75 (t, J= 7.4 Hz; 3H, 18-H_3).

^{13}C-NMR (22.5 MHz): δ = 149.3 (C-13), 135.8 (C-8), 134.4 (C-15), 127.3, 122.7, 122.2, 118.9, 110.1 (C-12), 66.5 (C-21), 53.5, 53.3, 52.9, 39.6, 38.9, 29.1, 27.6, 27.0, 7.8 (C-18).

MS (Finnigan 4000): Abb. 70, S. 172.

Partialsynthese von **146** aus (-)-Tabersonin (**150**)

In Anlehnung an Lit. [159,161] wurden 90 mg (0.27 mmol) **150** mit 5 ml 2N HCl am Rückfluß gekocht (2.5 h, Stickstoffatmosphäre). Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz auf wenig Eis gegossen und mit 25proz. NH_4OH alkalisch gestellt (pH 10). Die wäßrige Lösung wurde mit t-Butylmethylether ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung des Rohprodukts durch SC an Aluminiumoxid (neutral; 8 g, Elutionsmittel: t-Butylmethylether) erhielt man 45 mg (60 % d. Th.) **146**, das in allen untersuchten Eigenschaften (DC, $[\alpha]_D$, ^{1}H- u. ^{13}C-NMR) mit dem oben beschriebenen Naturstoff identisch war.

14,15-Dehydro-12-methoxyvincamin (**152**)

Herkunft: I.bC.3 (9 mg); S-II.C.2.7.3 (3 mg), S-II.C.3.5.4 (4 mg).
Reinigung: Kristallisation aus Methanol.
DC: R_F = 0.30 (Lm 4); Ce-IV: blaugrün.
Farblose Kristalle; Schmp.: 212°C (Lit. [165]: Schmp. 210-211°C).
$[\alpha]_D^{20}$ = +110° (c = 0.1) (Lit. [165]: $[\alpha]_D$ = +96°).
IR ($CHCl_3$): 3520 (OH), 1745 cm^{-1} (C=O).
UV: λ_{max} (lg ε) = 226 (4.65), 272 (3.98), 285 (Sch), 293 nm (3.79).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): Abb. 73, S. 175.
^{13}C-NMR (22.5 MHz): δ = 173.2 ($\underline{C}OCH_3$), 145.7 (C-12), 132.4 und 131.0 (C-13, C-2), 128.5 (C-15), 124.1 (C-14), 123.7 (C-8), 120.6 (C-10), 111.7 (C-9), 106.1 (C-11), 102.9 (C-7), 83.5 (C-16), 57.8 (C-21), 54.8 u. 53.1 (12-O$\underline{C}H_3$, COO$\underline{C}H_3$), 49.5 (C-5), 43.9 u. 43.2 (C-3, C-17), 36.6 (C-20), 34.9 (C-19), 16.4 (C-6), 8.4 (C-18).
MS (MAT 44S): Abb. 72, S. 174.
MS-Hochauflösung (MAT 312):

$C_{22}H_{26}N_2O_4$	Ber. 382.1892	Gef. 382.1895
$C_{20}H_{23}N_2O_2$	Ber. 323.1759	Gef. 323.1754

14,15-Dehydrovincanol (**154**)

Herkunft: S-II.C.3.9.1 (4 mg), S-II.C.4.2.2 (4.5 mg).
Reinigung: Kristallisation aus Pe/Ee, 25:75.
DC: R_F = 0.21 (Pe/Ee, 25:75); 0.26 (C/M, 95:5); 0.26 (Lm 4).
Ce-IV: gelbgrün (nach 24 h: rot).
Farblose Kristalle; Schmp. 189-191°C; $[\alpha]_D^{20}$ = +180° (c = 0.37).
IR ($CHCl_3$): 3575 (OH) cm^{-1}.
UV: λ_{max} = 230, 276 (Sch), 282, 290 nm.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): Abb. 76, S. 179.
^{13}C-NMR (22.5 MHz): Tab. 22, S. 186.
MS (Finnigan 4000): Abb. 74, S. 177.
MS-Hochauflösung (MAT 311 A):
$C_{19}H_{22}N_2O$ Ber. 294.1732 Gef. 294.1729

14,15-Dehydro-epivincanol (**155**)

Herkunft: S-IIIa.C.3.1 (5 mg), S-IIIe.C.2 (2 mg).
Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: Pe/Ee, 25:75.
DC: R_F = 0.20 (Pe/Ee, 25:75); 0.46 (C/M, 95:5); 0.33 (Lm 4).
Ce-IV: gelbgrün (nach 24 h: rot).
Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ = +115° ± 10° (c = 0.37).
UV: λ_{max} = 230, 276 (Sch), 282, 290 nm.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): Abb. 77, S. 181.
^{13}C-NMR (22.5 MHz): Tab. 22, S. 186.
MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 294 (29, M^+), 293 (10), 276 (30), 265 (42), 248 (18), 247 (100), 246 (10), 245 (21), 220 (10), 219 (33), 218 (39), 208 (26), 193 (10), 144 (11), 143 (10), 138 (15), 123 (41), 122 (33), 121 (19), 115 (12), 110 (16), 108 (14).

Epimerisierungsversuche mit **154** und **155**

Je 0.3 mg Substanz (**154** bzw. **155**) wurden in 0.1 ml Chloroform gelöst und mit 1 Tropfen 2N HCl versetzt. DC-Untersuchung nach 20 min zeigte jeweils eine Epimerisierung an. Die anhand des DC

abgeschätzten Mengenverhältnisse zwischen **154** und **155** waren in beiden Ansätzen vergleichbar (Überschuß an **154**).

O-Methyl-14,15-dehydro-epivincanol (**158**)

Herkunft: I.bC.2.1 (Spur, identifiziert durch DC u. MS); S-II.C.2.7.2 (3 mg), S-II.C.2.8.1 (4 mg), B-II.C.2.1 (15 mg); S-IIIa.C.2.2 (3 mg), B-III.C.2.1 (50 mg).
Reinigung: Kristallisation aus Methanol.
DC: R_F = 0.49 (C/M, 95:5); 0.50 (Lm 4).
Ce-IV: gelbgrün (nach 24 h: rot).
Farblose Kristalle; Schmp.: 194-196°C; $[\alpha]_D^{20}$ = + 100° (c = 1.1).
IR ($CHCl_3$): 2920, 1365, 1070 cm^{-1}.
UV: λ_{max} (lg ε) = 229 (4.41), 282 (3.83), 290 nm (3.71).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): Abb. 79, S. 183.
^{13}C-NMR (22.5 MHz): Tab. 22, S. 186.
MS (Finnigan 4000): Abb. 78, S. 183.

O-Methyl-14,15-dehydrovincanol (**159**)

Herkunft: I.bC.2.1 (Spur; im Gemisch mit **158**); B-II.C.2.2 (6 mg); S-IIIb.C.2.3 (12 mg), B-III.C.2.2 (38 mg).
Reinigung: SC an PVA-500, Elutionsmittel: Methanol.
DC: R_F = 0.55 (C/M, 95:5); 0.51 (Lm 4).
Ce-IV: gelbgrün (nach 24 h: rot).
Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ = +265° (c = 0.68).
UV: λ_{max} = 229, 282, 290 nm.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): Abb. 80, S. 184.
^{13}C-NMR (22.5 MHz): Tab. 22, S. 186.

Katalytische Hydrierung von **158** zu O-Methyl-epivincanol (**160**)

10 mg **158** wurden nach der Standardmethode in 3 ml Ethanol mit PtO_2/H_2 während 3 h hydriert. Das Rohprodukt wurde durch sukzessive SC an PVA-500 (Elutionsmittel: Methanol) und Aluminiumoxid

(basisch; Elutionsmittel: t-Butylmethylether) gereinigt. Man erhielt 7 mg **160**, das aus Aceton kristallisierte.

DC: R_F = 0.50 (Lm 4); Ce-IV: lindgrün.
Schmp.: 161-163°C (Lit. [168]: Schmp. 161-163°C).
$[\alpha]_D^{20}$ = -40° (c = 0.33 in $CHCl_3$) (Lit. [168]: $[\alpha]_D^{20}$ = -40.7°).
^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 7.50 - 7.05 (m; 4H; Aromaten-H), 5.47 (dd, J_1 = 4.2 Hz, J_2 = 1.4 Hz; 1H, 16-H), 3.85 (br s; 1H, 21-H), 3.51 (s; 3H, $OC\underline{H}_3$), 3.36 - 1.27 (m; ca. 14H), 0.93 (t, J= 7.5 Hz; 3H, 18-H_3).
MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 311 (13), 310 (62, M^+), 309 (34), 281 (18), 279 (14), 278 (18), 252 (18), 249 (76), 240 (14), 220 (13), 209 (24), 208 (100), 206 (25), 194 (11), 193 (23), 180 (14), 167 (12), 155 (11), 139 (14), 125 (12), 110 (13).

Katalytische Hydrierung von **159** zu O-Methyl-vincanol (**161**)

10 mg **159** wurden wie oben für **158** beschrieben hydriert. Das Produkt wurde durch sukzessive SC an Aluminiumoxid (basisch; Elutionsmittel: t-Butylmethylether) und SiO_2 (Elutionsmittel: Pe/Ee, 2:8) gereinigt. Man erhielt 6 mg **161**, das aus Isopropanol kristallisierte.

DC: R_F = 0.53 (Lm 4); Ce-IV: lindgrün.
Schmp.: 104-106°C (Lit. [168]: Schmp. 105-106°C).
$[\alpha]_D^{20}$ = +114° (c = 0.55 in $CHCl_3$) (Lit. [168]: $[\alpha]_D^{20}$ = +110°).
^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 7.65 - 7.43 (m; 2H, Aromaten-H), 7.27 - 7.10 (m; 2H, Aromaten-H), 5.53 (dd, J_1 = 9.4 Hz, J_2 = 5.7 Hz; 1H, 16-H), 3.91 (br s; 1H, 21-H), 3.48 - 1.17 (m; ca. 17H), darunter bei 3.34 (s; 3H, $OC\underline{H}_3$), 0.93 (t, J= 7.5 Hz; 3H, 18-H_3).

O-Ethyl-14,15-dehydro-epivincanol (**162**)

Herkunft: S-IIIc.C.2.2.1 (5 mg), S-IIId.C.1 (1 mg).
DC: R_F = 0.48 (C/M, 95:5); 0.53 (Lm 4).
Ce-IV: gelbgrün (nach 24 h: rot).
Farbloses Öl.
^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 7.54 - 7.03 (m; 4H, Aromaten-H), 5.74 - 5.36 (m; 3H, 14-H, 15-H, 16-H), 4.00 (br s; 1H, 21-H), 3.84 - 1.29 (m; ca. 12H), 1.20 (t, J= 7 Hz; 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$), 1.00 (t, J= 7.5 Hz; 3H, 18-H_3).
MS (Finnigan 4500): m/z (rel. Int.) = 323 (12), 322 (55, M^+), 294 (20), 293 (100), 277 (12), 276 (12), 250 (17), 249 (19), 248 (13), 247 (35), 219 (14), 218 (15), 123 (11), 121 (17),.

O-Ethyl-14,15-dehydrovincanol (**163**)

Herkunft: S-IIIc.C.2.3 (4 mg), S-IIIc.C.2.3.2 (9 mg).
DC: R_F = 0.54 (C/M, 95:5); 0.53 (Lm 4).
Ce-IV: gelbgrün (nach 24 h: rot).
Farbloses Öl.
^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 7.70 - 7.35 (m; 2H, Aromaten-H), 7.27 - 6.99 (m; 2H, Aromaten-H), 5.46 (br s; 2H, 14-H u. 15-H), 5.23 (dd, J_1= 9.8 Hz, J_2= 4.4 Hz; 1H, 16-H), 4.00 (br s; 1H, 21-H), 3.81 - 1.18 (m; ca. 17H), darunter 1.32 (t; $OCH_2C\underline{H}_3$), 1.00 (t, J= 7.4 Hz; 3H, 18-H_3).
^{13}C-NMR (22.5 MHz): Tab. 22, S. 186.
MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 322 (19, M^+), 294 (11), 293 (35), 276 (28), 249 (12), 248 (19), 247 (100), 245 (22), 219 (30), 218 (36), 208 (25), 169 (10), 138 (17), 122 (26), 121 (23), 115 (11), 109 (11).

16-Epi-isositsirikin (**168**)

Herkunft: I.bC.3.5.3 (8 mg).
Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: EE/Ip, 8:2 ; anschließend Kristallisation aus Essigester.

DC: R_F = 0.20 (C/M, 9:1); Ce-IV: blaßgrün.
Schmp.: 182-184°C (Zers.) (Lit. [179]: Schmp. 186-187°C).
$[\alpha]_D^{20}$ = -145° (c = 0.2) (Lit. [179]: $[\alpha]_D^{28}$ = -205°).
IR ($CHCl_3$): 3485 (NH), 1725 cm^{-1} (C=O).
UV: λ_{max} (lg ε) = 225 (4.51), 283 (3.85), 290 nm (3.78).
^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): Abb. 82, S. 190.
^{13}C-NMR (62.8 MHz): δ = 174.7 (s; C=O), 136.3 (s; C-13), 134.5 u. 134.0 (2 x s; C-2, C-20), 127.3 (s; C-8), 122.2 u. 121.7 (2 x d; C-11, C-19), 119.6 (d; C-10), 118.2 (d; C-9), 110.9 (d; C-12), 108.0 (s; C-7), 61.7 (t; C-21), 56.3 (t; C-17), 53.4 (d; C-3), 51.5 (q; O$\underline{C}H_3$), 51.3 (t; C-5), 49.8 (d; C-16), 32,6 (d; C-15), 30.2 (t; C-14), 19.4 (t; C-6), 12.9 (q, C-18).
MS (MAT 44S): Abb. 81, S. 189.
MS-Hochauflösung (MAT 312):

$C_{21}H_{26}N_2O_3$	Ber. 354.1943	Gef. 354.1947
$C_{17}H_{19}N_2$	Ber. 251.1548	Gef. 251.1550

Reduktion von Geissoschizin (**169**) mit Natriumborhydrid

In Anlehnung an Lit. [179] wurde eine Lösung von 7.5 mg **169** in 3 ml Methanol bei -20°C mit 4 mg $NaBH_4$ versetzt und unter Erwärmung auf Raumtemperatur 2 h gerührt. Anschließend wurden 0.5 ml 2N HCl und 8 ml gesättigte Natriumcarbonatlösung zugegeben und mit 3 mal 10 ml $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Die $CHCl_3$-Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde durch SC an Aluminiumoxid (basisch, 5 g; Elutionsmittel: $CHCl_3$) aufgetrennt. Man erhielt 3.3 mg Isositsirikin (**167**) und 3.9 mg 16-Epi-isositsirikin (**168**).

Daten von **167**

DC: R_F = 0.40 (bas. Alox, Chloroform); Ce-IV: grün.
$[\alpha]_D^{20}$ = -18° (c = 0.33) (Lit. [178]: $[\alpha]_D$ = -20°).
^{13}C-NMR (62.8 MHz): δ = 175.4 (C=O), 136.3 (C-13), 133.6 u.

133.3 (C-2, C-20), 127.6 (C-8), 123.9 u. 121.7 (C-19, C-11), 119.6 u. 118.0 (C-10, C-9), 111.3 (C-12), 107.7 (C-7), 62.1 (C-21), 52.7, 52.3, 52.2, 51.2, 49.6, 32.6 (C-15), 30.2 (C-14), 17.7 (C-6), 13.3 (C-18).

Daten von **168**

DC: R_F = 0.20 (bas. Alox; $CHCl_3$).
IR und ^{13}C-NMR identisch mit den oben angegebenen Daten von **168**.

Vallesiachotamin (**170**) und Isovallesiachotamin (**171**)

Fraktion I.bC.4.2.1.1 (3 mg, Gemisch aus **170** u. **171**) wurde durch SC an PVA-500 (12 g, Säulendurchmesser: 1 cm, Elutionsmittel: Methanol) aufgetrennt. Das zuerst eluierte **170** (0.8 mg) enthielt noch etwa 5 % **171**; die nachfolgende Fraktion (1 mg) bestand aus etwa 75 % **171** und 25 % **170** (die angegebenen Mengenverhältnisse wurden anhand der ^{1}H-NMR-Spektren bestimmt).

Daten von **170**

DC: R_F = 0.32 (B/Ee, 6:4); Ce-IV: gelborange.
UV: λ_{max} = 224, 291 nm.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 9.34 (s; 21-H), 7.83 (br s; NH), 7.68 (s; 17-H), 7.49 (br d; J= 7.5 Hz, 9-H), 7.31 (br d, J= 7.5 Hz; 12-H), 7.18 u. 7.11 (m; 10-H, 11-H), 6.68 (q, J= 7 Hz, 19-H), 4.49 (br d, J= 11 Hz; 3-H), 4.03 (br d, J= 6 Hz; 15-H), 3.75 (m), 3.65 (s; OCH_3), 3.02 - 2.76 (m), 2.20 - 1.90 (m), darunter 2.11 (d, J= 7 Hz, 18-H_3).
s. auch Abb. 84, S. 193.
MS (MAT 44S): Abb. 83, S. 192.

Daten von **171**

DC: R_F = 0.35 (B/Ee, 6:4); Ce-IV: gelborange.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 10.28 (s; 21-H), 7.78 (br s; NH), 7.75 (s; 17-H), 7.46 (br d, J= 7.5 Hz; 9-H), 7.31 (br d,

J= 7.5 Hz; 12-H), 7.17 u. 7.11 (m; 10-H, 11-H), 6.53 (qd, J_1= 7 Hz, J_2= 1 Hz; 19-H), 4.23 (br d, J= 11 Hz; 3-H), 4.02 (m; 15-H), 3.72 - 3.49 (m), 3.64 (s; $OC\underline{H}_3$), 3.02 - 2.72 (m), 2.22 (m, teilweise verdeckt, 14-H), 2.19 (dd, J_1= 7 Hz, J_2= 1 Hz; 18-H_3), 1.82 (ddd, J_1= 13.5 Hz, J_2= 12 Hz, J_3= 5 Hz, 14-H').

Tabernulosin (**173**)

Herkunft: S-II.C.4.2.3 (50 mg); S-II.C.4.3.3 (3 mg); B-II.C.5.2.1 (15 mg).
Reinigung: Kristallisation aus Methanol.
DC: R_F = 0.59 (C/M, 9:1); Ce-IV: grüngelb (nach 24 h: rotbraun).
Schmp.: 195-196°C (Zers.) (Lit. [53]: Schmp. 190-191°C (Zers.)).
$[\alpha]_D^{20}$= -23° (c = 0.35) (Lit. [53]: $[\alpha]_D^{20}$= -27°).
IR (KBr): 3350 (NH), 1730 cm^{-1} (C=O).
UV: λ_{max} (lg ε) = 240 (3.89), 301 nm (3.55).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): Abb. 87, S. 197.
MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 399 (13), 398 (67, M^+), 381 (12), 380 (52), 379 (11), 339 (17), 300 (20), 299 (100), 294 (11), 262 (15), 227 (12), 204 (11), 190 (12), 155 (13), 140 (11), 136 (28), 135 (13), 108 (20), 106 (12), 93 (19).

12-Demethoxytabernulosin (**174**)

Herkunft: S-II.C.4.3.2 (4 mg), S-II.C.5.3.2 (4 mg).
Reinigung: SC an Alox (basisch), Elutionsmittel: t-Bme/M, 95:5.
DC: R_F = 0.44 (C/M, 9:1); Ce-IV: blaßgrün (mit orangem Rand).
Farbloses ÖL.
$[\alpha]_D^{20}$= -8° (c = 0.30) (Lit. [53]: $[\alpha]_D^{20}$= -21°).
IR ($CHCl_3$): 3400 (NH), 1730 cm^{-1} (C=O).
UV: λ_{max} (lg ε) = 237 (3.95), 306 nm (3.59).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 6.75 (d, J= 1.5 Hz; 1H, 9-H), 6.63 (m; 2H, 11-H, 12-H), 5.38 (br q, J= 7 Hz; 1H, 19-H), 4.81 (d, J= 2.4 Hz; 1H, 5-H), 4.55 (br s; ca. 1H, NH), 3.75 (m, teilweise überlagert; 21-H); 3.70 (s; 3H, $OC\underline{H}_3$), 3.65

(s; 3H, $OC\underline{H}_3$), 3.55 (d, J= 4.5 Hz; 1H, 3H), 3.38 (d, J= 13.5 Hz; 1H, 6-H), 3.27 (br s; 1H, 15-H), 3.06 (d, J= 17.7 Hz; 1H, 21-H'), 2.44 (d, J= 3 Hz; 1H, 16-H), 2.23 (dd, J_1= 13.5 Hz, J_2= 2.4 Hz; 1H, 6-H'), 2.13 (ddd, J_1= 14 Hz, J_2= 4.5 Hz, J_3= 3 Hz; 1H, 14-H), 1.84 (br d, J= 14 Hz; 1H, 14-H'), 1.45 (dd, J_1= 7 Hz, J_2= 2 Hz; 3H, 18-H_3).

^{13}C-NMR (22.5 MHz): δ = 172.4 (C=O), 154.7 (C-10), 141.5 (C-13), 136.4 (2 Signale: C-8, C-20), 120.3 (C-19), 113.1, 112.0 u. 110.9 (C-9, C-11, C-12), 107.0 (C-2), 87.4 (C-5), 56.0 ($O\underline{C}H_3$), 52.2, 51.9, 51.7, 51.4 (C-7, C-3, C-16, $O\underline{C}H_3$), 46.4 (C-21), 40.7 (C-6), 31.3 (C-15), 26.1 (C-14), 12.7 (C-18).

MS (Finnigan 4500): m/z (rel. Int.) = 369 (10), 368 (57, M^+), 350 (22), 309 (14), 270 (20), 269 (100), 264 (11), 232 (12), 136 (17).

5,10,12-Trimethoxystrictamin (178)

Herkunft: S-II.C.3.5.3 (4 mg).

Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel Pe/Ee, 1:9; und anschließende Kristallisation aus Pe/Ee, 9:1.

DC: R_F = 0.11 (Pe/Ee, 1:9); 0.73 (C/M, 9:1); 0.14 (Im 4); Ce-IV: blaßgelb; Anisaldehyd: orange.

Farblose Nadeln; Schmp.: 183-185°C; $[\alpha]_D^{20}$= -64° (c = 0.1).

IR ($CHCl_3$): 2930, 1725 (C=O), 1575 cm^{-1}.

UV: λ_{max} (lg ε) = 229 (Sch), 235 (4.20), 242 (Sch), 272 (4.04), 280 (Sch), 312 nm (3.88);

λ_{min} (lg ε) = 251 (3.80), 291 nm (3.64).

CD (Ethanol, c = 0.06 mg/ml): Abb. 89, S. 204 .

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): Tab. 24, S. 201;
($CDCl_3$, 250 MHz): Abb. 86, S. 197.

^{13}C-NMR (22.5 MHz): δ = 186.6 (C-2), 171.6 (C=O), 159.1 (C-10), 151.9 (C-12), 148.2 (C-8), 137.9 (C-13), 137.1 (C-20), 120.7 (C-19), 100.7 und 98.6 (C-11, C-9), 90.1 (C-5),

56.2, 55.8 (doppelte Intensität), 54.6, 54.2, 51.6, 51.4, 50.5, 38.5, 36.1, 32.9, 13.0 (C-18).

MS (Finnigan 4000): Abb. 85, S. 196.

MS-Hochauflösung (MAT 311 A):

$C_{23}H_{28}N_2O_5$	Ber. 412.1998	Gef. 412.2001
$C_{22}H_{24}N_2O_4$	Ber. 380.1736	Gef. 380.1735

Umsetzung von **178** zu Tabernulosin (**173**)

Eine Lösung von 0.2 mg **178** in 0.5 ml Methanol wurde mit 1 Tropfen 2N HCl versetzt und bei Raumtemperatur stehengelassen. Der Reaktionsverlauf wurde durch DC (SiO_2, C/M, 9:1) verfolgt. Nach 1 h wurde mit 5proz. Kaliumcarbonatlösung neutralisiert und der Ansatz i. Vak. zur Trockne eingeengt. Durch anschließende DC-Untersuchung des Rückstands wurde gezeigt, daß das Hauptprodukt mit Tabernulosin (**173**) identisch war (R_F und charakteristisches Färbeverhalten, direkter Vergleich, Mischauftragung).

Tubotaiwin (**183**)

Herkunft: S-II.C.3.13.2 (6 mg).

Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: Ch/E(NH_3 gesättigt), 9:1.

DC: R_F = 0.33 (Lm 4); Ce-IV: dunkelblau (nach braun verblaßend).

Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$= +629° (c = 0.35) (Lit. [196]: $[\alpha]_D^{22}$=+628°).

IR ($CHCl_3$): 3370 (NH), 1660 (C=O), 1590 cm^{-1} (C=C).

UV: λ_{max} (lg ε) = 232 (4.00), 299 (Sch, 3.96), 328 nm (4.11).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 8.85 (br s; 1H, NH), 7.15 (br d, J= 7.5 Hz; 1H, Aromaten-H), 7.10 (br t, J= 7.5 Hz; 1H, Aromaten-H), 6.87 (br t, J= 7.5 Hz; 1H, Aromaten-H), 6.81 (br d, J= 7.5 Hz, Aromaten-H), 3.82 (br s; 1H, 21-H), 3.77 (s; 3H, $COOCH_3$), 3.12 - 2.80 (m; 5H), 2.46 (m; 1H), 1.97 (m; 1H, 20-H), 1.84 - 1.75 (m; 3H), 0.83 (m; 2H, 19-H_2), 0.72 (m; 3H, 18-H_3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 22.5 MHz): δ = 170.5 (C=O), 168.8 (C-2), 143.8 (C-13), 137.2 (C-8), 127.2 (C-11), 121.1 (C-9), 119.7

(C-10), 109.7 (C-12), 95.9 (C-16), 65.5 (C-21), 55.2 (C-7), 53.9 (C-5), 51.0 ($O\underline{C}H_3$), 45.3 (C-6), 44.1 (C-3), 41.3 (C-20), 31.0 (C-15), 28.5 (C-14), 23.9 (C-19), 11.6 (C-18).

MS (MAT 44S): Abb. 91, S. 207.

10-Methoxyakuammicin (184)

Herkunft: S-II.C.3.12.2.1 (2 mg).

Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: Ch/E(NH_3 gesättigt), 9:1.

DC: R_F = 0.31 (Lm 4); Ce-IV: blau (nach braun verblaßend).

Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$= -498° (c = 0.20) (Lit. [63]: $[\alpha]_D^{22}$=-495°).

IR ($CHCl_3$): 3380 (NH), 1660 (C=O), 1595 cm^{-1} (C=C).

UV: λ_{max} (lg ε) = 235 (4.06), 292 (Sch, 3.75), 335 nm (4.10).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8.90 (br s; 1H, NH), 6.87 (m; 2H, Aromaten-H), 6.76 (m; 1H, Aromaten-H), 5.35 (br q, J=7 Hz; 1H, 19-H), 4.08 (br s; 1H, 3-H), 3.92 (m; ca. 2H), 3.87 (s; 3H, $OC\underline{H}_3$), 3.82 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$), 3.30 (m; 1H), 3.00 (m; 2H), 2.52 (ddd; J_1= J_2= 12.5 Hz, J_3= 7 Hz; 1H), 2.41 (br d, J= 13.5 Hz; 1H), 1.85 (dd, J_1= 12.5 Hz, J_2= 5 Hz; 1H), 1.61 (d, J= 7 Hz; 3H, 18-H_3), 1.28 (m; 1H).

MS (Finnigan 4000): Abb. 92, S. 208.

Appariciin (185)

Herkunft: S-II.C.3.13.3 (8 mg); S-IIIa.C.4.1 (6 mg), B-III.C.5.3.1 (8 mg).

Reinigung: Kristallisation aus Aceton.

DC: R_F = 0.30 (Lm 4); Ce-IV: grau.

Schmp.: 186-188 °C (Lit. [201]: Schmp. 192-194 °C).

$[\alpha]_D^{20}$= - 153° (c = 0.26) (Lit. [201]: $[\alpha]_D^{27}$= -177°).

IR ($CHCl_3$): 3465 cm^{-1} (NH).

UV: λ_{max} (lg ε) = 230 (4.29), 241 (Sch), 305 (4.26), 313 nm (Sch); λ_{min} (lg ε) = 267 nm (3.50).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): Abb. 93, S. 209.

MS (MAT 44S): m/z (rel. Int.) = 265 (20), 264 (100, M^+), 263

(25), 249 (26), 236 (15), 235 (35), 234 (23), 233 (12), 223 (12), 222 (60), 221 (53), 220 (42), 219 (17), 218 (12), 209 (19), 208 (75), 207 (39), 206 (39), 205 (18), 204 (17), 195 (12), 194 (30), 193 (19), 191 (10), 181 (16), 180 (25), 168 (11), 167 (20), 155 (10), 154 (26), 132 (12), 130 (11), 128 (11), 127 (10), 108 (19).

Pleiocarpamin (**187**)

Herkunft: S-II.C.3.12.2.2 (0.5 mg).
DC: R_F = 0.26 (Lm 4); Ce-IV: blaßgelb.
Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ = positiv.
UV: λ_{max} = 230, 286, 294 nm (Sch).
^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 7.56 (m; 1H, Aromaten-H), 7.24 - 6.86 (m; 3H, Aromaten-H), 5.32 (br q; J= 7 Hz; 1H, 19-H), 5.22 (d, J= 4.2 Hz; 1H, 16-H), 3.94 - 1.60 (m), darunter 3.57 (s; $OC\underline{H}_3$), 1.49 (dd, J_1= 7 Hz; J_2= 2 Hz; 3H, 18-H_3).
MS (Finnigan 4500): Abb. 94, S. 211.

Ibogamin (**188**)

Herkunft: S-II.C.2.9.1 (4 mg).
Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: C/M, 9:1.
DC: R_F = 0.30 (C/M, 9:1); 0.40 (Lm 4); 0.12 (Pe/Ee, 9:1); Ce-IV: grauviolett (nach blaugrün verblaßend).
Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ = -43° (c = 0.22) (Lit. [163]: $[\alpha]_D$ = -36°).
^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 7.60 (br s; 1H, NH), 7.47 (m; 1H, Aromaten-H), 7.31 - 6.96 (m; 3H, Aromaten-H), 3.51 - 2.57 (m; ca. 8H), 2.19 - 1.08 (m; ca. 8H), 0.90 (t, J= 6.6 Hz; 3H, 18-H_3).
MS (Finnigan 4000): Abb. 95, S. 212.

Coronaridin (**143**)

Herkunft: I.EE.3.1.1 (Spur); S-II.C.1 (58 mg), S-II.C.2.1 (23 mg); S-IIIa.C.1 (9 mg), S-IIIb.C.1 (27 mg).

Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: Pe/Ee 9:1.
DC: R_F = 0.32 (Pe/Ee, 9:1); 0.43 (Lm 4); Ce-IV: blau (verblaßt).
Farbloser Schaum; $[\alpha]_D^{20}$= -40° (c = 1.35) (Lit. [213]: $[\alpha]_D^{20}$= -55°).
IR (KBr): 3370 (NH), 1705 cm^{-1} (C=O).
UV: λ_{max} (lg ε) = 226 (4.56), 285 (3.94), 293 nm (3.91).
^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 7.76 (br s; 1H, NH), 7.47 (m; 1H, 9-H), 7.31 - 6.96 (m; 3H, Aromaten-H), 3.70 (s; 3H, OCH_3), 3.56 (br s; 1H, 21-H); 3.50 - 2.47 (m; ca. 7H); 2.00 - 1.02 (m; ca. 8H), 0.89 (br t; J= 6.6 Hz; 3H, 18-H_3).
MS (Finnigan 4000): Abb. 97, S. 214.

Voacangin (**144**)

Herkunft: S-II.C.2.2.2 (17 mg); S-IIIb.C.2.5 (2 mg).
Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: Pe/Ee, 85:15.
DC: R_F = 0.22 (Pe/Ee, 9:1); 0.35 (Lm 4); Ce-IV: braungrün.
Farbloser Schaum; $[\alpha]_D^{20}$= -39° (c = 0.30) (Lit. [214]: $[\alpha]_D^{20}$= -42°).
IR ($CHCl_3$): 3450 (NH), 1710 cm^{-1} (C=O).
UV: λ_{max} (lg ε) = 225 (4.45), 286 (4.00), 298 nm (Sch, 3.96).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): Abb. 99, S. 216.
MS (Finnigan 4000): Abb. 98, S. 217.

Heyneanin (**190**)

Herkunft: S-II.C.2.5.1 (7 mg), S-II.C.3.4.2 (9 mg).
Reinigung: Kristallisation aus Pe/Ee, 6:4.
DC: R_F = 0.16 (Pe/Ee, 6:4); 0.17 (Lm 4); Ce-IV: blau (verblaßt).
Farblose Nadeln; Schmp.: 160-161°C (Lit. [215]: Schmp. 160-162°C).
$[\alpha]_D^{20}$= -28° (c = 0.34) (Lit. [214]: $[\alpha]_D^{30}$= -19°).
IR (KBr): 3400 - 3200 (NH, OH), 1722 cm^{-1} (C=O).
UV: λ_{max} (lg ε) = 225 (4.56), 285 (3.94), 293 nm (3.89).
CD (c = 0.09 mg/ml): λ (Δε) = 312 (0.0), 276 (-3.6),257 (0.0), 242 (+2.3), 234 nm (0.0).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): Abb. 101, S. 217.
MS (Finnigan 4000): Abb. 100, S. 217.

Voacristin (**192**)

Herkunft: S-II.C.2.5.2 (2 mg), S-II.C.3.4.3 (6 mg).
Reinigung: SC an SiO_2, Elutionsmittel: Pe/Ee, 6:4.
DC: R_F = 0.11 (Pe/Ee, 6:4); 0.11 (Lm 4); Ce-IV: blaßbraun.
Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$= -28° (c = 0.38) (Lit.[219]: $[\alpha]_D^{20}$= -29°).
IR ($CHCl_3$): 3440 (NH), 3200 (breit, OH), 1715 cm^{-1} (C=O).
UV: λ_{max} = 225, 283, 299 (Sch), 310 nm (Sch).
^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 7.66 (br s; 1H, NH), 7.14 (d, J= 8.5 Hz; 1H, 12-H), 6.90 (überlagert; 1H, 9-H), 6.81 (teilweise überlagert, dd, J_1= 8.5 Hz, J_2= 2.4 Hz; 1H, 11-H), 6.31 (s, sehr breit; ca. 1H, OH), 4.15 (br q, J= 7 Hz; 1H, 19-H), 3.90 - 2.45 (m; ca. 15H), darunter 3.84 (s; $OC\underline{H}_3$), 3.73 (s; $OC\underline{H}_3$), 2.10 - 1.20 (m); 1.10 (d, J= 7 Hz; 3H, 18-H_3).
MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 385 (23), 384 (100, M^+), 369 (42), 367 (26), 366 (65), 340 (20), 339 (16), 244 (45), 225 (18), 224 (19), 184 (37), 174 (17), 173 (22), 170 (15), 160 (48), 152 (66), 151 (23), 140 (38), 138 (23), 122 (22), 108 (16).

3-Oxocoronaridin (**193** = Coronaridinlactam)

Herkunft: S-II.C.3.5.2 (5 mg).
Reinigung: SC an PVA-500, Eutionsmittel: Ethanol.
DC: R_F = 0.05 (Lm 4); 0.72 (C/M, 9:1); Ce-IV: blaugrün.
Farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$= -56° (c = 0.28) (Lit.[213]: $[\alpha]_D^{20}$= -65°).
IR ($CHCl_3$): 3465 (NH), 1720 (Ester-C=O), 1660 cm^{-1} (Amid-C=O).
UV: λ_{max} (lg ε) = 223 (4.51), 285 (3.94), 293 nm (3.89).
^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 7.97 (br s; 1H, NH), 7.46 (m; 1H, Aromaten-H), 7.30 - 6.96 (m; 3H), 4.71 - 4.31 (m; 2H), darunter 4.51 (br s; 21-H), 3.72 (s; 3H, $OC\underline{H}_3$), 3.20 (m; 3H), 2.73 - 1.22 (m; ca. 8H), 0.98 (t, J= 6.6 Hz; 3H, 18-H_3).
MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 353 (19), 352 (100, M^+), 229 (28), 228 (27), 216 (19), 215 (18), 214 (14), 197 (55), 196 (11), 194 (24), 180 (11), 169 (13), 168 (25), 167 (26), 154 (37), 143 (13), 138 (12), 125 (23), 124 (96), 119 (10).

Voacamin (**194**)

Herkunft: S-II.C.3.8.2 (1 mg).
DC: R_F = 0.47 (C/M, 9:1); Ce-IV: blaugrün (nach gelb verblaßend).
^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 7.65 (br s; 1H, NH), 7.50 (m; 2H), 7.05 (m; 3H), 6.92 (s; 1H), 6.79 (br s; 1H), 5.31 (q, J= 7 Hz; 1H), 5.07 (m; 1H), 4.10 - 1.05 (m), darunter 3.96 (br s, OCH_3), 3.66 (s; OCH_3), 2.59 und 2.46 (2 x s; $COOCH_3$, NCH_3) und 1.66 (d, J= 7 Hz), 0.87 (t, J= 6.6 Hz).
MS (MAT 312): Abb. 102, S. 220.

Swerosid (**195**)

Herkunft: I.EE.3.3 (40 mg); S-II.W.2.4 (150 mg).
Reinigung: SC an PVA-500, Elutionsmittel: Methanol.
DC: R_F = 0.25 (C/M, 8:2); Anisaldehyd: grauviolett.
Farbloses Öl.
UV: λ_{max} = 243 nm.
^{1}H-NMR (CD_3OD, 250 MHz): Abb. 105, S. 223 u. Tab. 25, S. 224.
^{13}C-NMR (CD_3OD, 20.1 MHz): δ = 168.5 (s; C=O), 154.0 (d; C-3), 133.4 (d; C-8), 120.8 (t; C-10), 106.1 (s; C-4), 99.8 (d; C-1'), 98.1 (d; C-1), 78.4 (d; C-3'), 78.0 (d; C-5'), 74.8 (d; C-2'), 71.6 (d, C-4'), 69.7 (t; C-7), 62.8 (t; C-6'), 43.9 (d; C-9), 28.5 (d; C-5), 26.0 (t; C-6).
EI-MS (MAT 44S): m/z (rel. Int.) = 179 (5), 151 (5), 128 (8), 127 (100), 97 (8), 85 (17), 43 (19).

Acetylierung von Swerosid (**195**) zum Tetraacetat **196**

10 mg **195** wurden nach der Standardmethode acetyliert. Das Rohprodukt wurde aus Methanol kristallisiert. Man erhielt 8 mg **196** in Form von farblosen Nadeln.
Schmp.: 168°C (Lit. [225] : Schmp. 167-168°C).
$[\alpha]_D^{20}$ = -200° (c = 0.4 in $CHCl_3$) (Lit. [225]: $[\alpha]_D^{27}$ = -250°).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): Abb. 104, S. 222 u. Tab. 25, S. 224.

EI-MS (MAT 44S): m/z (rel. Int) = 331 (10), 271 (5), 239 (10), 211 (4), 179 (7), 169 (74), 127 (21), 109 (54), 43 (100).

Loganinsäure (**197**)

Herkunft: S-II.W.2.1 (120 mg).
Reinigung: SC an PVA-500, Elutionsmittel: Methanol.
DC: R_F = 0.1 (C/M, 8:2); Anisaldehyd: grauviolett.
UV: λ_{max} = 234 nm (nach Zusatz von ethanol. KOH: 230 nm).
^{1}H-NMR (CD_3OD, 250 MHz): Tab. 26, S. 227.
^{13}C-NMR (D_2O, 25.1 MHz): δ = 175.7 (C=O), 145.7 (C-3), 119.0 (C-4), 98.7 (C-1'), 96.1 (C-1), 76.7 (C-5'), 76.0 (C-3'), 75.0 (C-7), 73.2 (C-2'), 70.1 (C-4'), 61.2 (C-6'), 45.8 (C-9), 40.6, 40.2 (C-6, C-8), 30.9 (C-5), 12.4 (C-10).

Acetylierung von **197** zum Pentaacetat **198**

40 mg **197** wurden nach der Standardmethode acetyliert. Das Rohprodukt wurde durch SC an PVA-500 (15 g, Elutionsmittel: Methanol) gereinigt. Man erhielt 35 mg amorphes **198**.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): Tab. 26, S. 227.
EI-MS (Finnigan 4000): m/z (rel. Int.) = 331 (7), 271 (1), 211 (1), 179 (14), 169 (46), 127 (10), 115 (7), 109 (38), 97 (6), 81 (6), 44 (21), 43 (100).

Umsetzung von **198** zu Loganinpentaacetat (**199**)

18 mg **198** wurden in 1 ml Methanol gelöst und mit einem Überschuß an etherischer Diazomethanlösung (hergestellt nach Lit. [264]) aus N-Nitrosomethylharnstoff) versetzt. Nach 2 h wurde der Ansatz i. Vak. eingeengt und das Produkt durch SC an PVA-500 (15 g, Elutionsmittel: Methanol) gereinigt. Man erhielt 14 mg **199**, das aus Pe/Ee kristallisiert wurde.
Feine farblose Nadeln;
Schmp.: 139-140°C (Lit. [224]: Schmp. 140-141 °C).

$[\alpha]_D^{20}$ = -80° (c = 0.32) (Lit. [224]: $[\alpha]_D^{20}$ = -79.6°)
DC: R_F = 0.15 (Pe/Ee, 6:4); Anisaldehyd: violett.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 7.30 (d, J= 1 Hz; 1H, 3-H), 3.70 (s; 3H, $COOCH_3$), 2.10 (s; 3H), 2.04 (2 x s; zus. 6H), 2.01 (s; 3H), 1.92 (s; 3H); die weiteren Resonanzen waren identisch mit den entsprechenden Daten von **198** (s. Tab. 26, S. 227).

Umsetzung von **197** mit Diazomethan und Acetylierung zu **199**

27 mg Loganinsäure (**197**) wurden in 2 ml Methanol mit 5 ml etherischer Diazomethanlösung versetzt. Dabei bildete sich ein Niederschlag der durch Zugabe von Wasser wieder in Lösung gebracht wurde. Nach 14stünd. Stehen bei Raumtemperatur wurde der Ansatz i. Vak. zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde durch SC an SiO_2 (3 g, Elutionsmittel: C/M, 8:2) aufgetrennt. Das Hauptprodukt (10 mg, R_F = 0.25) wurde nach der Standardmethode acetyliert. Man erhielt ein einheitliches Acetylierungsprodukt, das mit dem oben beschriebenen **199** identisch war.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit beschreibt phytochemische Untersuchungen an den Annonaceen Hexalobus crispiflorus, H. monopetalus und Annonidium mannii sowie an der Apocynacee Tabernaemontana psorocarpa. Die genannten Pflanzen finden in der westafrikanischen Volksmedizin Verwendung [64,127].

In der Familie der Annonaceen kommen - wie auch in Apocynaceen aus der Gattung Tabernaemontana - Alkaloide als weitverbreitete und chemotaxonomisch wichtige Inhaltstoffe vor [38,40,151].

Da man Alkaloide als potentiell pharmakophore Strukturen betrachten kann, war die Aufgabe gestellt, die genannten Objektpflanzen in erster Linie auf ihren Alkaloidgehalt zu überprüfen, die Alkaloide zu isolieren und ihre Strukturen aufzuklären.

Aus Hexalobus crispiflorus wurden neben Verbindungen vom Noraporphin-Typ insgesamt 19 unpolare Alkaloide (Strukturen s. S. 337f.) isoliert, die - mit einer Ausnahme - bisher nicht bekannt waren. Auch in H. monopetalus konnten drei dieser Verbindungen - z. T. in verhältnismäßig hoher Konzentration - nachgewiesen werden. Es handelt sich bei diesen Alkaloiden um Indole mit zwei isoprenoiden Substituenten.
Diese Verbindungen bilden eine strukturell neuartige Alkaloidklasse, für die die Bezeichnung "Hexalobine" vorgeschlagen wird.

Die Hexalobine beanspruchen pharmakologisches Interesse, da sich im biologischen Test zahlreiche Vertreter als antimykotisch aktiv erwiesen haben (s. S. 102).

Aus chemischer und analytischer Sicht weisen die Hexalobine einige Besonderheiten auf, die sich aus ihrer Struktur ergeben: Klassische Methoden der Alkaloidanreicherung scheiden für ihre Isolierung aus, da es sich um verhältnismäßig unpolare, nur schwach basische Verbindungen handelt, die in vielen Fällen zudem noch eine säurelabile Oxiranstruktur aufweisen. Zur Abtren-

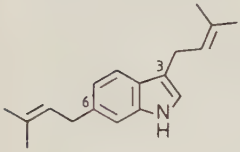
nung und Isolierung der oft nur in sehr geringer Konzentration vorliegenden individuellen Alkaloide mußten daher spezielle Trenn- und Reinigungssysteme entwickelt werden. Ein zusätzliches Problem stellte in einigen Fällen die Separierung der substitutionsisomeren Verbindungen dar.

Die Strukturaufklärung wurde hauptsächlich mit spektroskopischen Methoden - ergänzt durch einfache chemische Abwandlungen - durchgeführt. Dabei erforderten die zweifelsfreie Bestimmung der substituierten Positionen des Indols (vor allem die Unterscheidung zwischen Substitution an C-5 oder C-6) und die eindeutige Festlegung zweier unterschiedlicher Alkylsubstituenten am Indolkern erhebliche strukturanalytische Anstrengungen: Die Absicherung der Strukturen gelang insbesonders durch spezielle ^{13}C-NMR-spektroskopische Untersuchungen; in diesem Zusammenhang waren aufwendige heteronukleare Entkopplungsexperimente an den Hauptalkaloiden 3,6-Hexalobin A (**26**) und 3,5-Hexalobin C (**31**) von wesentlicher Bedeutung.

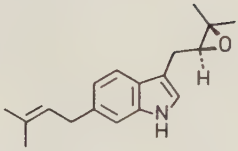
Erschwerend für die Strukturarbeiten wirkte sich die chemische Instabilität einiger Hexalobine aus. Es konnte gezeigt werden, daß hierfür insbesonders oxidative Veränderungen an den 3,3-Dimethylallyl-Seitenketten verantwortlich zu machen sind: Die sehr leicht eintretende Autoxidation des 3,5-Hexalobin B (**35**) wurde zur Partialsynthese von 3,5-Hexalobin E (**41**) ausgenutzt.

Untersuchungen zur Reaktivität der Epoxidfunktionen ergaben, daß eine hydrolytische Öffnung der Oxiranringe bereits in Gegenwart von Spuren schwacher organischer Säuren erfolgen kann.
An Hexalobinen mit einer Oxiranylmethylgruppierung am C-3 des Indols wurde im Zuge der Untersuchungen eine bisher nicht bekannte Umlagerung beobachtet. Durch diese Reaktion, für die die Ausbildung einer Spiroindoleninium-Zwischenstufe [100] diskutiert wird (s. S. 84), kann das Auftreten der Hexalobine mit umgelagerter Seitenkette am C-3 des Indols (**55**, **58** - **63**) im Pflanzenextrakt erklärt werden.

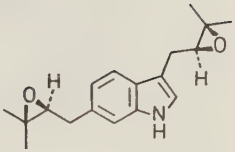
Strukturen der Hexalobine:



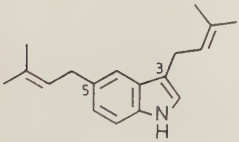
3,6-Hexalobin A (**26**)



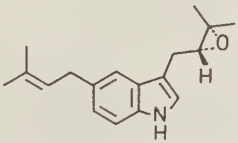
3,6-Hexalobin B (**34**)



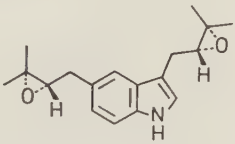
3,6-Hexalobin C (**33**)



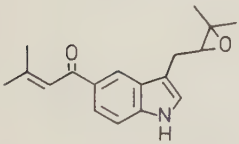
3,5-Hexalobin A (**29**)



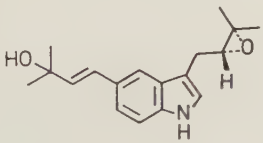
3,5-Hexalobin B (**35**)



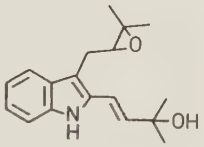
3,5-Hexalobin C (**31**)



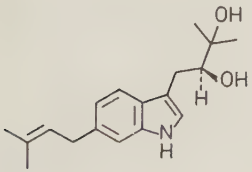
3,5-Hexalobin D (**36**)



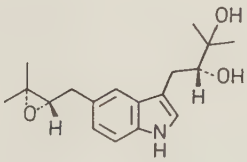
3,5-Hexalobin E (**41**)



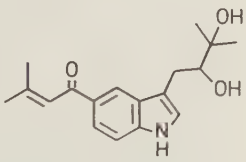
2,3-Hexalobin E (**44**)



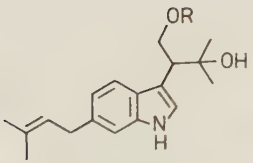
51

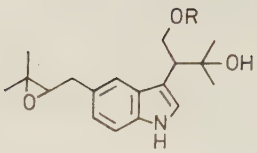


52



53





55: R = H
58: R = Hexadecanoyl
59: R = 9(Z)-Octadecenoyl
60: R = 9,12(Z,Z)-Octadecadienoyl

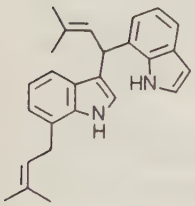
61: R = Hexadecanyol
62: R = 9(Z)-Octadecenoyl
63: R = 9,12-(Z,Z)-Octadecadienoyl

Die Stereochemie und in diesem Zusammenhang die absolute Konfiguration der optisch aktiven Hexalobine wurde abgeklärt: Durch NMR-spektroskopische Studien konnte gezeigt werden, daß die Hexalobine vom Typ B (**34** und **35**) und die Bisepoxide **31** und **33** als reine Enantiomere vorliegen.
Für die hydrolytische Epoxidöffnung wurde ein stereospezifischer Verlauf nachgewiesen. Die Bildung der vicinalen Glykole erfolgt dabei unter Erhaltung der Konfiguration. Dieser Sachverhalt ermöglichte die Ermittlung der absoluten Konfiguration der genannten Hexalobine durch CD-Messungen an den entsprechenden vicinalen Glykolen in Gegenwart von Dimolybdäntetraacetat [108].
Im Fall der Bisepoxide war zu diesen Untersuchungen jeweils eine partielle Hydrolyse zu den stellungsisomeren Monoglykolen und deren Trennung erforderlich.

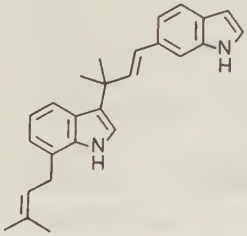
Aufgrund der Ergebnisse unserer Studien zur chemischen Reaktivität wird der mögliche Artefaktcharakter einiger Hexalobine diskutiert.
Diskutiert werden ferner die Biogenese der Hexalobine sowie deren chemotaxonomische Bedeutung. Besonderes Interesse verdient die Tatsache, daß Indolderivate bisher nur sehr selten in Annonaceen angetroffen worden sind.

Aus dem Petroletherextrakt von Annonidium mannii wurden neben dem für Annonaceen nicht ungewöhnlichen Triterpen Polycarpol (**14**) zwei monoprenylierte Indole sowie fünf Bisindolalkaloide eines neuartigen Typs (z. B. **115**, **124** u. **127**) isoliert, die wir als "Annonidine" (s. S. 129ff.) bezeichnen wollen.

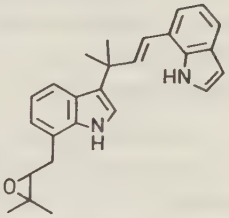
Die Strukturbestimmung erfolgte wesentlich anhand der ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren. Massenspektrometrische Untersuchungen erlaubten die Abklärung spezieller Strukturfragen.



Annonidin A (**115**)



Annonidin D (**124**)



Annonidin E (**127**)

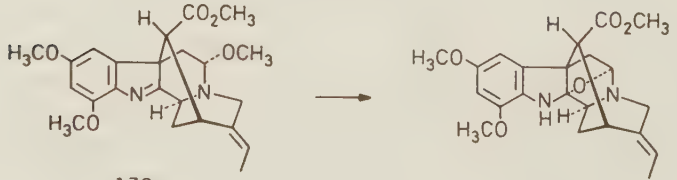
Die Apocynacee Tabernaemontana psorocarpa wurde mit dem Ziel einer möglichst umfassenden Analyse der in dieser Gattung verbreitet vorkommenden Indolalkaloide vom Monoterpen-Typ untersucht.

Wegen offensichtlicher - sowohl qualitativer, als auch quantitativer - Unterschiede bei den Inhaltsstoffen aus verschiedenen Pflanzenchargen wurde die Aufarbeitung des Pflanzenmaterials (Stengel und Blätter) mehrfach durchgeführt und die Auftrennung der Extrakte der jeweiligen Zusammensetzung optimal angepaßt. Die Strukturaufklärung der Neben- und Spurenalkaloide mußte in einigen Fällen mit sehr geringen Substanzmengen durchgeführt werden.

Insgesamt wurden 25 Verbindungen (darunter 23 Indolalkaloide) isoliert und in ihrer Struktur aufgeklärt. Es liegt damit eine eingehende phytochemische Analyse der basischen Inhaltsstoffe von T. psorocarpa vor.
Die aufgefundenen Alkaloide (Strukturen s. Tab. 27, S. 233) gehören zu acht verschiedenen Indolalkaloid-Gruppen. Besonderes Interesse beansprucht in diesem Zusammenhang das Vorkommen des neuen Naturstoffs 1,2,14,15-Tetradehydroaspidospermidin (**146**) neben Verbindungen vom Vincamin-Typ.

Bei 5,10,12-Trimethoxystrictamin (**178**) handelt es sich um ein neues Akuammilan-Derivat mit Indoleninstruktur, das sich gegenüber allen bislang bekannten Verbindungen dieses Typs dadurch auszeichnet, daß C-5 (zum Carbinolamin) oxidiert ist.

Wir konnten zeigen, daß **178** unter Säurekatalyse zum ebenfalls in T. psorocarpa vorkommenden, antihypertensiv wirksamen [53] Tabernulosin (**173**) zyklisiert. Dieser Befund eröffnet somit einerseits einen synthetischen Zugang zum Picrinin-Gerüst; er liefert andererseits Argumente dafür, daß zu **178** analoge Verbindungen als potentielle biogenetische Vorläufer der Basen vom Picrinin-Typ betrachtet werden können.
Weder zur Synthese noch zur Biogenese liegen in der Literatur bisher irgendwelche Berichte oder Diskussionen vor.



178 173

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. H. KÖNIG, Angew. Chem. 92, 802 (1980).
2. A. NAHRSTEDT, Österr. Apoth.-Ztg. 39, 733 (1985).
3. N.R. FARNSWORTH in Natural Products and Drug Development (Hrsg. P. KROGSGAARD-LARSEN, S. BROGGER CHRISTENSEN und H. KOFOD), S. 17, Munksgaard, Copenhagen 1984.
4. M. BAUMGARTH, Chem.-Ztg. 97, 217 (1973).
5. J.G. BRUHN und B. HELMSTEDT in Natural Products as Medicinal Agents (Hrsg. J.L. BEAL und E. REINHARD), S. 405, Hippokrates-Verlag, Stuttgart 1981.
6. R.W. SPJUT und R.E. PERDUE, Cancer Treatm. Rpts. 60, 979 (1976).
7. G.H. SVOBODA, J.S. JOHNSON, M. GORMAN und N. NEUSS, J. Pharm. Sci. 51, 707 (1962).
8. E. MUTSCHLER, Arzneimittelwirkungen, 5.Aufl., S. 281, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1986.
9. H.K. WITZMANN und W. BLECHACS, Arzneim.-Forsch. 27, 1238 (1977).
10. C.J. BARNETT, G.J. CULLINAN, K. GERZON, R.C. HOYING, W.E. JONES, W.M. NEWLON, G.A. POORE, R.L. ROBINSON und M.J. SWEENEY, J. Med. Chem. 21, 88 (1978).
11. J.M. CASSADY, C.-J. CHANG und J.L. MC LAUGHLIN in Natural Products as Medicinal Agents (Hrsg. J.L. BEAL und E. REINHARD), S. 93, Hippokrates-Verlag, Stuttgart 1981.
12. R. HEGNAUER, Naturwissenschaften 58, 585 (1971).
13. A. CRONQUIST in Flowering Plants. Evolution and Classification of Higher Categories (Hrsg. K. KUBITZKI), S. 179 , Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1977.
14. G. TRIER, Die Alkaloide, 2. Aufl., S.963, Gebr. Borntraeger Berlin 1931.

15. R. VERPOORTE in Indole and Biogenetically Related Alkaloids (Hrgs. J.D. PHILLIPSON und M.H. ZENK), S. 91, Academic Press, London-New York-Toronto-Sydney-San Francisco 1980.

16. T. TANIMURA, J.J. PISANO, Y. ITO und R.L. BOWMAN, Science 169, 54 (1970).

17. K. HORSTETTMANN, Planta Med. 39, 1 (1980).

18. L.C. CRAIG, J. Biol. Chem. 155, 519 (1944).

19. H. GÜNTHER, NMR-Spektroskopie, 2. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart-New York 1983.

20. H.-O. KALINOWSKI, S. BERGER UND S. BRAUN, ^{13}C-NMR-Spektroskopie, Thieme Verlag, Stuttgart-New York 1984.

21. R.R. ERNST, J. Chem. Phys. 45, 3845 (1966).

22. J. FEENEY, D. SHAW und P.J.S. PAUWELS, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1970, 554.

23. R. FREEMANN und H.D.W. HILL, J. Magn. Reson. 5, 278 (1971).

24. O.A. GANSOW, W. SCHITTENHELM, J. Am. Chem. Soc. 93, 4294 (1971).

25. R. BENN, H. GÜNTHER, Angew. Chem. 95, 381 (1983).

26. R. FREEMAN und G.A. MORRIS, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1978, 684.

27. G.A. MORRIS, L.D. HALL, J. Am. Chem. Soc. 103, 4703 (1981).

28. A. BAX, G.A. MORRIS, J. Magn. Reson. 42, 501 (1981).

29. W.J. RICHTER und H. SCHWARZ, Angew. Chem. 90, 449 (1978).

30. P.J. ARPINO und G. DEVANT, Analysis 7, 348 (1979).

31. H.D. BECKEY und H.-R. SCHULTEN, Angew. Chem. 87, 425 (1975).

32. A. GIEREN und W. HOPPE, Z. Anal. Chem. 273, 374 (1975).

33. G. SNATZKE, Angew. Chem. 80, 15 (1968).

34. P.M. SCOPES, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 32, 167 (1975).

35. V.H. HEYWOOD, Blütenpflanzen der Welt, S.30, Birkhäuser

Verlag, Basel-Boston-Stuttgart 1982.

36. A. TAKHTAJAN, Flowering Plants, Origin and Dispersal, Oliver & Boyd, Edinburgh 1969.

37. R.E. FRIES in Die natürlichen Pflanzenfamilien (ENGLER-PRANTL), 2.Aufl., Bd. 17aII, Dunker & Humblott, Berlin 1959.

38. M. LEBOEUF, A. CAVE, P.K. BHAUMIK, B. MUKHERJEE und R. MUKHERJEE, Phytochemistry 21, 2783 (1982).

39. A. ENGLER, Syllabus der Pflanzenfamilien (bearb. von H. MELCHIOR), 12.Aufl. Bd. 2, S. 115, Gebr. Borntraeger, Berlin 1964.

40. R. HEGNAUER, Chemotaxonomie der Pflanzen, Bd. III, Birkhäuser Verlag, Basel 1964.

41. K. PANICHPOL und P.G. WATERMAN, Phytochemistry 17, 1363 (1978).

42. G. BARGER und G. WEITNAUER, Helv. Chim. Acta 22, 1036 (1939).

43. M. TOMITA und M. KOZUKA, J. Pharm. Soc. Jpn. 85, 77 (1965).

44. W.I. TAYLOR, Tetrahedron 14, 42 (1961).

45. K.W. GOPINATH, T.R. GOVINDACHARI, T.R. PAI und N. VISWANATHAN, Chem. Ber. 92, 776 (1959).

46. J.R. COLE, S.J. TORRANCE, R.M. WIEDHOPF, S.K. ARORA und R.B. BATES, J. Org. Chem. 41, 1852 (1976).

47. N. FIAGBE, B. KARLSSON, A.M. PILOTTI und J.E. BERG, Acta Crystallogr. Sect. B 35, 236 (1979).

48. M. HAMMONIERE, A. FOURNET, M. LEBOEUF und A. CAVE, C.R. Acad. Sci., Ser. C, 282, 1045 (1976).

49. H. ACHENBACH und B. RAFFELSBERGER, Tetrahedron Lett. 1979, 1579.

50. H. ACHENBACH und B. RAFFELSBERGER, Phytochemistry 19, 2185 (1980).

51. H. ACHENBACH, R. WAIBEL und I. ADDAE-MENSAH, Tetrahedron Lett. 21, 3677 (1980).

52. H. ACHENBACH, R. WAIBEL, B. RAFFELSBERGER und I. ADDAE-MENSAH, Phytochemistry 20, 1591 (1981).

53. H. ACHENBACH und B. RAFFELSBERGER, Liebigs Ann. Chem. 1982, 830.

54. C. RENNER, Diplomarbeit, Universität Freiburg, 1981.

55. H. ACHENBACH, C. RENNER, J. WÖRTH und I. ADDAE-MENSAH, Liebigs Ann. Chem. 1982, 1132.

56. H. ACHENBACH, C. RENNER und I. ADDAE-MENSAH, Liebigs Ann. Chem. 1982, 1623.

57. H. ACHENBACH, R. WAIBEL und I. ADDAE-MENSAH, Phytochemistry 22, 749 (1983).

58. H. ACHENBACH, R. WAIBEL UND I. ADDAE-MENSAH, Phytochemistry 24, 2325 (1985).

59. H. ACHENBACH und E. SCHALLER, Chem. Ber. 109, 3527 (1976).

60. H. ACHENBACH und B. RAFFELSBERGER, Z. Naturforsch. 35, Teil B, 219 (1980).

61. H. ACHENBACH und B. RAFFELSBERGER, Z. Naturforsch. 35, Teil B, 885 (1980).

62. H. ACHENBACH und B. RAFFELSBERGER, Z. Naturforsch. 35, Teil B, 1465 (1980).

63. B. RAFFELSBERGER, Dissertation, Freiburg 1978.

64. F.R. IRVINE, Woody Plants of Ghana, S.9, Oxford University Press, London 1961.

65. J.M. DALZIEL, The Useful Plants of Tropical Africa, The Crown Agents for the Colonies, London 1948.

66. A.T. DE ROCHEBRUNE, Toxicologie Africaine, S.385, O.Doin, Paris 1987; zitiert nach Lit. 40).

67. N.R. FARNSWORTH, R.N. BLOMSTER, M.W. QUIMBY und J.W.

SCHERMERHORN, The Lynn Index, Monograph Vol.VII, S.60; zitiert nach Lit. 38).

68. O.O. ODEBIYI und E.A. SOFOWORA, Lloydia 41, 234 (1978).

69. E. STAHL, Dünnschichtchromatographie, 2. Aufl., S.817, Springer-Verlag, Berlin 1967.

70. I.M. JAKOVLJEVIC, L.D. SEAY und W.R. SHAFER, J. Pharm. Sci. 53, 553 (1964).

71. J.-Y. LALLEMAND und T. BERNATH, Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 4091.

72. J.A. ELVIDGE und R.G. FOSTER, J. Chem. Soc. 1964, 981.

73. M.G. REINECKE, H.W. JOHNSON JR. und J.F. SEBASTIAN, J. Amer. Chem. Soc. 91, 3817 (1969).

74. R.G. PARKER und J.D. ROBERTS, J. Org. Chem. 35, 996 (1970).

75. E. PRETSCH, T. CLERC, J. SEIBL und W. SIMON, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, S. C120, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1976.

76. loc. cit. 20., S. 455 und dort angegebene Referenzen.

77. loc. cit. 20., S.471 und S.488.

78. H. ACHENBACH, D. FRANKE und C. RENNER, Arch. Pharm. 318, 1147 (1985).

79. H. NAGASAWA, A. ISOGAI, A. SUZUKI und S. TAMURA, Agric. Biol. Chem. 43, 1759 (1979).

80. M. DIAZ, A.PREISS, H. MEYER und H. RIPPERGER, Phytochemistry 22, 2090 (1983).

81. H. O. HOUSE und C.-Y. CHU, J. Org. Chem. 41, 3083 (1976).

82. A.W. SANGSTER und K.L. STUART, Chem. Rev. 65, 69 (1965).

83. T.A. VAN BEEK, R. VERPOORTE und A. BAERHEIM SVENDSEN, Tetrahedron Lett. 25, 2057 (1984).

84. E. WENKERT, J.S. BINDRA, C.-J. CHANG, D.W. COCHRAN und

F.M. SCHELL, Acc. Chem. Res. 7, 46 (1974).

85. A. GROWEISS und Y. KASHMAN, Tetrahedron 39, 3385 (1983).

86. R. WAIBEL, Dissertation, Freiburg 1983.

87. A. MÖHLENFELD, private Mitteilung.

88. H. GÜNTHER, NMR-Spektroskopie, 2. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart-New York 1983.

89. loc. cit. 75., S. H15.

90. J. BUS, I. SIES und M.S.F. LIE KEN JIE, Chem. Phys. Lipids, 17, 501 (1976).

91. J. BUS, I. SIES und M.S.F. LIE KEN JIE, Chem. Phys. Lipids, 18, 130 (1977).

92. F.D. GUNSTONE, M.R. POLLARD, C.M. SCRIMGEOUR und H.S. VEDANAGAM, Chem. Phys. Lipids, 18, 115 (1977).

93. M.H. ABRAHAM, A.G. DAVIES, D.R. LLEWELLYN und E.M. THAIN, Anal. Chim. Acta 17, 499 (1957).

94. L. HORNER und W. JURGELEIT, Liebigs Ann. Chem. 591, 138 (1955).

95. G. DITTUS in Methoden der org. Chemie (HOUBEN-WEYL), 4. Aufl., Bd.VI/3, S.454ff, Thieme Verlag, Stuttgart 1965.

96. SOC. CARBOCHIMIQUE, Belgien, Franz. Pat. 806138 (1936); Chem. Zentralbl. 1937 I, 2259.

97. W.J. HICKINBOTTOM und D.R. HOGG, J. Chem. Soc. 1954, 4200.

98. W.D. CLOSSON, S.A. ROMAN, G.T. KWIATKOWSKI und D.A. CORWIN, Tetrahedron Lett. 1966, 2271.

99. M. JULIA, H. IGOLEN und J. LENZI, Bull. Soc. Chim. Fr. 1966 2291.

100. F. UNGEMACH und J.M. COOK, Heterocycles 9, 1089 (1978).

101. M. RABAN und K. MISLOW, Top. Stereochem. 1, 1 (1967).

102. H.L. GOERING, J.N. EIKENBERRY und G.S. KOERMER, J. Am. Chem. Soc. 93, 5913 (1971).

103. W.H. PIRKLE, D.L. SIKKENGA und M.S. PAVLIN, J. Org. Chem. 42, 384 (1977).

104. M. KAINOSHO, K. AJISAKA, W.H. PIRKLE und S.D. BEARE, J. Am. Chem. Soc. 94, 5924 (1972).

105. M.F. GRUNDON und I.S. MC COLL, Phytochemistry 14, 143 (1975).

106. D. FRANKE, persönliche Mitteilung.

107. G. SNATZKE, persönliche Mitteilung.

108. J. FRELEK und G. SNATZKE, Z. Anal. Chem. 316, 261 (1983).

109. H. ACHENBACH und G.U. BRILLINGER, unveröffentlichte Ergebnisse.

110. E.E. VAN TAMELEN, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 16, 90 (1958).

111. M. LEBOEUF, M. HAMMONIERE, A. CAVE, H.E. GOTTLIEB, N. KUNESCH und E. WENKERT, Tetrahedron Lett. 1976, 3559.

112. M.F. GRUNDON, M.R. HAMBLIN, D.M. HARRISON, J.N. DERRY LOGUE, M. MAGUIRE und J.A. MC GRATH, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1980, 1294.

113. G. CASNATI, G.P. GARDINI, G. PALLA und C. FUGANTI, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1974, 2397.

114. J.K. ALLEN, K.D. BARROW und A.J. JONES, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1979, 280.

115. U. ZÄHRINGER, J. EBEL, L.J. MULHEIM, R.L. LYNE und H. GRISEBACH, FEBS Lett. 101, 90 (1979).

116. M.N. NWAJI, S.O. ONYIRIUKA und D.A.H. TAYLOR, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1972, 327.

117. P.G. WATERMAN, Phytochemistry 25, 3 (1986).

118. P.G. WATERMAN, Rev. Latinoam. Quim. 15, 90 (1984).

119. R. HOCQUEMILLER, G. DUBOIS, M. LEBOEUF, A. CAVE, N. KUNESCH, C. RICHE und A. CHIARONI,

Tetrahedron Lett. 22, 5057 (1981).

120. C.M. HASAN, T.M. HEALEY, P.G. WATERMAN und C.H. SCHWALBE, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982, 2807.

121. B. VERDCOURT, Adansonia Ser. 2, 9, 87 (1969).

122. I. MUHAMMAD und P.G. WATERMAN, J. Nat. Prod. 48, 571 (1985).

123. M. LEBOEUF, A. CAVE, A. FORGACS, J. PROVOST, A. CHIARONI und C. RICHE, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982, 1205.

124. Y. YOKOMORI, K. SEKIDO, T.S. WU, H.J. HSIEN und S. HIROKAWA, Bull. Chem. Soc. Jpn. 55, 2236 (1982).

125. C.K. NGIEFU, C. PAQUOT und A. VIEUX, Oleagineux 31, 545 (1976).

126. F. SANDBERG, Cahiers de la Maboke 3, 5 (1965).

127. F. SANDBERG und A. CRONLUND, J. Ethnopharmacol. 5, 187 (1982).

128. V. BENESOVA, Z. SAMEK, V. HEROUT und F. SORM, Collect. Czech. Chem. Commun. 34, 1807 (1969).

129. D. FRANKE, Dissertation, Erlangen in Vorbereitung.

130. H. MURATAKE und M. NATSUME, private Mitteilung.

131. M. HAMMONIERE, M. LEBOEUF und A. CAVE, Phytochemistry 16, 1029 (1977).

132. A. TOUCHE, J.F. DESCONCLOIS, H. JACQUEMIN, Y. LELIEVRE und P. FORGACS, Plant. Med. Phytother. 15, 4 (1981).

133. Y. ASAKAWA, M. TOYOTA, R. TAKEDA, C. SUIRE und T. TAKEMOTO, Phytochemistry 20, 725 (1981).

134. Y.-C. KONG, K.-F. CHENG, R.C. CAMBIE und P.G. WATERMAN, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1985, 47.

135. K.-F. CHENG, Y.-C. KONG und T.-Y. CHAN, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1985, 48.

136. T. KINOSHITA, S. TATARA und U. SANKAWA, Chem. Pharm. Bull.

33, 1770 (1985).

137. F. TILLEQUIN, R. ROUSSELET, M. KOCH, M. BERT und T. SEVENET, Ann. Pharm. Fr. 37, 543 (1979).

138. F. TILLEQUIN und M. KOCH, Phytochemistry 19, 1282 (1980).

139. J.L. POUSSET, J. KERHARO, G. MAYNART, X. MONSEUR, A. CAVE und R. GOUTAREL, Phytochemistry 12, 2308 (1973).

140. F. TILLEQUIN, M. KOCH und A. RABARON, J. Nat. Prod. 48, 120 (1985).

141. H. MURATAKE, T. TAKAHASHI und M. NATSUME, Heterocycles 20, 1963 (1983).

142. W.A. JERRAM, A.G. MC INNES, W.S.G. MAASS, D.G. SMITH, A. TAYLOR und J.A. WALTER, Can. J. Chem. 53, 727 (1975).

143. S. SEKITA, Chem. Pharm. Bull. 31, 2998 (1983).

144. M. SIEGEL in Urania Pflanzenreich. Niedere Pflanzen, S.416 Verlag Harri Deutsch, Zürich und Frankfurt/M. 1974.

145. J.A. BAILEY und M. BERTHIER, Phytochemistry 20, 187 (1981).

146. S.S. GNANAMANICKAM und J.W. MANSFIELD, Phytochemistry 20, 997 (1981).

147. P.M. DEWICK und M.J. STEELE, Phytochemistry 21, 1599 (1982).

148. C.J. COOKSEY, J.S. DAHIYA, P.J. GARRATT und R.N. STRANGE, Phytochemistry 21, 2935 (1982).

149. D.A. SMITH in Phytoalexins (Hrsg. J.A. BAILEY und J.W. MANSFIELD), Blackie, Glasgow 1982.

150. Dr. W. SCHWABE GmbH, unveröffentlichte Versuche.

151. T.A. VAN BEEK, R. VERPOORTE, A. BAERHEIM SVENDSEN, A.J.M. LEEUWENBERG und N.G. BISSET, J. Ethnopharmacol. 10, 1 (1984), und dort zitierte Literatur.

152. J.M. BOBBITT und K.P. SEGEBARTH in Cyclopentanoid Terpene Derivates (Hrsg. W.I. TAYLOR und A.R. BATTERSBY), S.1,

Marcel Dekker, New York 1969.

153. I. KOMPIS, M. HESSE und H. SCHMID, Lloydia 34, 269 (1971).

154. M. HESSE in Fortschritte der Massenspektrometrie, Bd. 1, Indolalkaloide (Hrsg. H. BUDZIKIEWICZ), Verlag Chemie, Weinheim 1974, und dort ziterte Literatur.

155. J. LE MEN und W.I. TAYLOR, Experientia 21, 508 (1965).

156 H.K. SCHNOES, A.L. BURLINGAME und K. BIEMANN, Tetrahedron Lett. 1962, 993.

157. K. BIEMANN, M. SPITELLER-FRIEDMANN und G. SPITELLER, J. Am. Chem. Soc. 85, 631 (1963).

158. A.A. GORMAN und H. SCHMID, Monatsh. Chem. 98, 1554 (1967).

159. M. PLAT, J. LE MEN, M.-M. JANOT, J.M. WILSON, H. BUDZIKIEWICS , L.J. DURHAM, Y. NAKAGAWA und C. DJERASSI Tetrahedron Lett. 1962, 271.

160. B. ZSADON und K. OTTA, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 69, 87 (1971).

161. A. HENRIQUES, C. KAN, A. CHIARONI, C. RICHE, H.-P. HUSSON, S.-K. KAN und M. LOUNASMAA, J. Org. Chem. 47, 803 (1982).

162. P. BAUEREISS, Dissertation, Erlangen in Vorbereitung.

163. M. HESSE, Indolalkaloide in Tabellen, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1964; Ergänzungswerk 1968; und dort zitierte Literatur.

164. loc. cit. 75., S. H255.

165. J. BRUNETON, AD. CAVE und A.CAVE, Tetrahedron 29, 1131 (1973).

166. L. LE MEN-OLIVIER, Pl. Med. Phytother. 12, 173 (1978).

167. V. KOVACIK und I. KOMPIS, Collect. Czech. Chem. Commun. 34, 2809 (1969).

168. P. PFÄFFLI und H. HAUTH, Helv. Chim. Acta 61, 1682 (1978).

169. N. RODIER, S. BAASSOU, H. MEHRI und M. PLAT,

Acta Crystallogr., Sect. B 38, 863 (1982).

170. X.Z. FENG, C. KAN, H.-P. HUSSON, P. POTIER, S.-K. KAN und M. LOUNASMAA, J. Nat. Prod. 47, 117 (1984).

171. A. RABARON, M. PLAT und P. POTIER, Phytochemistry 12, 2537 (1973).

172. A. RABARON, M.H. MEHRI, T. SEVENET und M. PLAT, Phytochemistry 17, 1452 (1978).

173. F.W. WEHRLI und T. NISHIDA, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 36, 1 (1979).

174. L.S.R. ARAMBEWELA und F. KHUONG-HUU, Phytochemistry 20, 349 (1981).

175. J. VERCAUTEREN, J. KERHARO, A.-M. MORFAUX, G. MASSIOT, L. LE MEN-OLIVIER und J. LE MEN, Phytochemistry 19, 1959 (1980).

176. L.D. ANTONACCIO, N.A. PEREIRA, B. GILBERT, H. VORBRUEGGEN, H. BUDZIKIEWICZ, J.M. WILSON, L.J. DURHAM und C. DJERASSI, J. Am. Chem. Soc. 84, 2161 (1962).

177. B. GILBERT, L.D. ANTONACCIO und C. DJERASSI, J. Org. Chem. 27, 4702 (1962).

178. J.P. KUTNEY und R.T. BROWN, Tetrahedron 22, 321 (1966).

179. J. COUCEIRO SIMOES, B. GILBERT, W.R. CRETNEY, M. HEARN und J.P. KUTNEY, Phytochemistry 15, 543 (1976).

180. R.T. BROWN und J. LEONARD, Tetrahedron Lett. 1979, 1805.

181. T. HIRATA, S.-L. LEE und A.I. SCOTT, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1979, 1081.

182. C. KAN, S.-K. KAN, M. LOUNASMAA und H.-P. HUSSON, Acta Chem. Scand., Ser. B 35, 269 (1981).

183. M.M. JANOT, Tetrahedron 14, 113 (1961).

184. B. HACHMEISTER, D. THIELKE und E. WINTERFELDT, Chem. Ber. 109, 3825 (1976).

185. C. DJERASSI, H.J. MONTEIRO, A. WALSER und L.J. DURHAM, J. Am. Chem. Soc. 88, 1792 (1966).

186. K.T.D. DE SILVA, G.N. SMITH und K.E.H. WARREN, Chem. Commun. 1971, 905.

187. P.G. WATERMAN und S. ZHONG, Planta Med. 45, 28 (1982).

188. G.N. SMITH, Chem. Commun. 1968, 912.

189. C. KAN-FAN und H.-P. HUSSON, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1979, 1015.

190. S. MATAMAS-KALAMARAS, T. SEVENET, C. THAL und P. POTIER, Phytochemistry 14, 1849 (1975).

191. H.K. SCHNOES, K. BIEMANN, J. MOKRY, I. KOMPIS, A. CHATTERJEE und G. GANGULI, J. Org. Chem. 31, 1641 (1966).

192. Y. AHMAD, K. FATIMA, A.-UR-RAHMAN, J.L. OCCLOWITZ, B.A. SOLHEIM, J. CLARDY, R.L. GARNICK und P.W. LE QUESNE, J. Am. Chem. Soc. 99, 1943 (1977).

193. F. GUERITTE, N. LANGLOIS und V. PETIARD, J. Nat. Prod. 46, 144 (1983).

194. W. KLYNE, R.J. SWAN, B.W. BYCROFT, D. SCHUMANN und H. SCHMID, Helv. Chim. Acta 48, 443 (1965).

195. W. KLYNE, R.J. SWAN, B.W. BYCROFT und H. SCHMID, Helv. Chim. Acta 49, 833 (1966).

196. M. PINAR, U. RENNER, M. HESSE und H. SCHMID, Helv. Chim. Acta 55, 2972 (1972).

197. T.A. VAN BEEK, F.L.C. KUIJLAARS, P.H.A.M. THOMASSEN, R. VERPOORTE und A. BAERHEIM SVENDSEN, Phytochemistry 23, 1771 (1984).

198. D. SCHUMANN und H. SCHMID, Helv. Chim. Acta 46, 1996 (1963).

199. W.G. KUMP, M.B. PATEL, J.M. ROWSON und H. SCHMID, Helv. Chim. Acta 47, 1497 (1964).

200. B.A. AKINLOGE und W.E. COURT,
Phytochemistry 19, 2741 (1980).

201. J.A. JOULE, H. MONTEIRO, L.J. DURHAM, B. GILBERT und C. DJERASSI, J. Chem. Soc. 1965, 4773.

202. L. AKHTER, R.T. BROWN und D. MOORCROFT,
Tetrahedron Lett. 1978, 4137.

203. F. HEATLEY, L. AKHTER und R.T. BROWN,
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1980, 919.

204. J.A. JOULE, M.S. ALLEN, D.I. BISHOP, M. HARRIS, G.J. HIGNETT, D.I.C. SCOPES und N.D.V. WILSON in Indole and Biogenetically Related Alkaloids (Hrsg. J.D. PHILLIPSON und M.H. ZENK), S. 229, Academic Press, London-New York-Toronto-Sydney-San Francisco 1980.

205. A.I. SCOTT, C.-L. YEH und D. GREENSLADE,
J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, 947.

206. M. HESSE, W. VON PHILIPSBORN, D. SCHUMANN, G. SPITELLER, M. SPITELLER-FRIEDMANN, W.I. TAYLOR, H. SCHMID und P. KARRER, Helv. Chim. Acta 47, 878 (1964).

207. K. BIEMANN und M. FRIEDMANN-SPITELLER, J. Am. Chem. Soc. 83, 4805 (1961).

208. K. BIEMANN, Mass Spectrometry, S.323, McGraw-Hill Book Company Inc., New York-San Francisco-Toronto-London 1962.

209. D.W. THOMAS, Thesis, M.I.T. Cambridge/Mass. 1966.

210. J.P. KUTNEY, K. FUJI, A. M. TREASURYWALA, J. FAYOS, J. CLARDY , I.A. SCOTT und C.C. WEI, J. Am. Chem. Soc. 95, 5407 (1973).

211. K. BLAHA, Z. KOBLICOVA und J. TROJANEK, Tetrahedron Lett. 1972, 2763.

212. K. BLAHA, Z. KOBLICOVA und J. TROJANEK,
Collect. Czech. Chem. Commun. 39, 2258 (1974).

213. H. ACHENBACH, B. RAFFELSBERGER und G.-U. BRILLINGER,

Phytochemistry 19, 2185 (1980).

214. B.O.G. SCHULER, A.A. VERBEEK und F.L. WARREN, J. Chem. Soc. 1958, 4776.

215. T.R. GOVINDACHARI, B.S. JOSHI, A.K. SAKSENA, S.S. SATHE und N. VISWANATHAN, Tetrahedron Lett. 1965, 3873.

216. S.M. KUPCHAN, J.M. CASSADY und S.A. TELANG, Tetrahedron Lett. 1966, 1251.

217. J.M. PANAS, B. RICHARD, C. SIGAUT, M.-M. DEBRAY, L. LE MEN-OLIVIER und J. LE MEN, Phytochemistry 13, 1969 (1974).

218. M. DE BELLEFON, M.-M. DEBRAY, L. LE MEN-OLIVIER und J. LE MEN, Phytochemistry 14, 1648 (1975).

219. D. STAUFFACHER und E. SEEBECK, Helv. Chim. Acta 41, 169 (1958).

220. P. PERERA, F. SANDBERG, T.A. VAN BEEK und R. VERPOORTE, Phytochemistry 24, 2097 (1985).

221. E. SCHALLER, Dissertation, Freiburg 1976.

222. G. BÜCHI, R.E. MANNING und S.A. MONTI, J. Am. Chem. Soc. 85, 1893 (1963); 86, 4631 (1964).

223. D.C. DE JONGH und K. BIEMANN, J. Am. Chem. Soc. 85, 2289 (1963).

224. L.J. EL-NAGGAR und J.L. BEAL, J. Nat. Prod. 43, 649 (1980).

225. H. INOUYE, S. UEDA, Y. NAKAMURA, Tetrahedron Lett. 1966, 5229.

226. S.R. JENSEN, S.E. LYSE-PETERSEN und B.J. NIELSEN, Phytochemistry 18, 273 (1979).

227. D.S. BAKUNI und R.S. KAPIL, Indian J. Chem. 10, 454 (1972).

228. T.A. VAN BEEK, P.P. LANKHORST, R. VERPOORTE und A. BAERHEIM SVENDSEN, Planta Med. 44, 30 (1982).

229. C.J. COSCIA und R. GUARNACCIA, Chem. Commun. 1968, 138.

230. A.R. BATTERSBY, E.S. HALL und R. SOUTHGATE,

J. Chem. Soc. C 1969, 722.

231. R. GUARNACCIA, L. BOTTA und C.J. COSCIA, J. Am. Chem. Soc. 96, 7079 (1974).

232. A. BIANCO, M. GUISO, P. PASSACANTILLI und A. FRANCESCONI, J. Nat. Prod. 47, 901 (1984).

233. M.V. KISAKÜREK und M. HESSE in Indole and Biogenetically Related Alkaloids (Hrsg. J.D. PHILLIPSON und M.H. ZENK), S. 11, Academic Press, London-New York-Toronto-Sydney-San Francisco 1980.

234. A.A. ENTI, private Mitteilung.

235. H. ACHENBACH, C. RENNER und I. ADDAE-MENSAH, Planta Med. 46, 88 (1982).

236. T.A. VAN BEEK, R. VERPOORTE und A. BAERHEIM SVENDSEN, Planta Med. 47, 83 (1983).

237. T.A. VAN BEEK, Proefschrift, S.97, Universität Leiden 1984.

238. M. HESSE, Alkaloidchemie, S. 82, Thieme Verlag, Stuttgart 1978.

239. A.R. BATTERSBY in The Alkaloids (Specialist Periodical Report, Hrsg. J.E. SAXTON), Vol. 1, S. 31, The Chemical Society, London 1971.

240. A.I. SCOTT, Acc. Chem. Res. 3, 151 (1970).

241. A.I. SCOTT, P.B. REICHART, M.B. SLAYTOR und J.G. SWEENY, Biorg. Chem. 1, 157 (1971).

242. G.A. CORDELL, Lloydia 37, 219 (1974).

243. R.B. HERBERT in The Alkaloids (Specialist Periodical Report, Hrsg. M.F. GRUNDON) Vol. 9, S. 18, The Chemical Society, London 1979.

244. J. STÖCKIGT in Indole and Biogenetically Related Alkaloids (Hrsg. J.D PHILLIPSON und M.H. ZENK), S. 113, Academic Press, London-New York-Toronto-Sydney-San Francisco 1980.

245. M.H. ZENK, J. Nat. Prod. 43, 438 (1980).

246. A.I. SCOTT und S.L. LEE, J. Am. Chem. Soc. 97, 6906 (1975).

247. J. STÖCKIGT und M.H. ZENK, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1977, 646.

248. M. RUEFFER, C. KAN-FAN, H.-P. HUSSON, J. STÖCKIGT und M.H. ZENK, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1979, 1016.

249. G. HUGEL, B. GOURDIER, J. LEVY und J. LE MEN, Tetrahedron Lett. 1974, 1597.

250. A.R. BATTERSBY, R.T. BROWN, R.S. KAPIL, J.A. KNIGHT, J.A. MARTIN und A.O. PLUNKETT, Chem. Commun. 1966, 888.

251. P. LOEW und D. ARIGONI, Chem. Commun. 1968, 137.

252. A.R. BATTERSBY, A.R. BURNETT und P.G. PARSONS, J. Chem. Soc. C 1969, 1187.

253. H. INOUYE, S. UEDA und Y. TAKEDA, Tetrahedron Lett. 1968, 3453.

254. R. GUARNACCIA und C.J. COSCIA, J. Am. Chem. Soc. 93, 6320 (1971).

255. A.J.M. LEEUWENBERG, Adansonia, Ser. 2, 16, 383 (1976).

256. A.J.M. LEEUWENBERG in Indole and Biogenetically Related Alkaloids (Hrsg. J.D. PHILLIPSON und M.H. ZENK), S. 1, Academic Press, London-New York-Toronto-Sydney-San Francisco 1980.

257. A. SPRANZ, Dissertation, Freiburg 1973.

258. T.A. VAN BEEK, R. VERPOORTE, A. BAERHEIM SVENDSEN und R. FOKKENS, J. Nat. Prod. 48, 400 (1985).

259. N.GHORBEL, M. DAMAK, A. AHOND, E. PHILOGENE, C. POUPAT P. POTIER und H. JACQUEMIN, J. Nat. Prod. 44, 717 (1981).

260. M.P. CAVA, S.S. TJOA, Q.A. AHMED und A.I. DA ROCHA, J. Org. Chem. 33, 1055 (1968).

261. J. ZHU, A. GUGGISBERG und M. HESSE, Planta Med. 1986, 63.

262. X.Z. FENG, C. KAN, P. POTIER, S.-K. FAN und M. LOUNASMAA, Planta Med. 48, 280 (1983).

263. M.F. BARTLETT und W.I. TAYLOR, J. Am. Chem. Soc. 82, 594 (1960).

264. Autorenkollektiv, Organikum, 15. Auflage, S. 672, VEB Verlag der Wissenschaften, Berlin 1976.

LEBENSLAUF

Name:	Christian Renner
Geburtstag und Geburtsort:	9.4.1956 Lörrach/Baden
Eltern:	Willfried Renner, Pfarrer und Dorothea Renner, geb. Metscher

Schulausbildung:

1963 - 1966	Grundschule in Nimburg
1966 - 1975	Scheffel-Gymnasium in Lahr/Schw.
Juni 1975	Abitur

Studium:

Oktober 1975 - Juli 1981	Chemiestudium an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau
November 1977	Vordiplom
Juli 1980	Mündliches Hauptdiplom
September 1980 - Juni 1981	Diplomarbeit "Phytochemische Untersuchung der afrikanischen Arzneipflanze Hexalobus crispiflorus - Neue Alkaloide vom Aporphin- und Pyrrolidin-Typ" unter Anleitung von Prof. Dr. H. Achenbach

Promotion:

Juli 1981 - Oktober 1982	Doktorand bei Prof. Dr. H. Achenbach am Institut für Organische Chemie der Universität Freiburg
seit November 1982	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
	Anfertigung der vorliegenden Arbeit unter Anleitung von Prof. Dr. H. Achenbach

SELISCH

W.Selisch · Mikrofilmservice, Druck & Verlag

Fliederweg 4-6 · 8521 Langensendelbach
Telefon 09133/3338 o. 4054 · Telex 629817 wase d

BIZ Büro-Informations-Zentrum · Michael-Vogel-Str. 1e · 8520 Erlangen
Telefon: 09131/20005-06 · ttx: 9131374 biz